
ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA DIPHTHÉRIE

PAR E. ROUX ET A. YERSIN.

Depuis Bretonneau, la diphthérie est regardée comme une maladie spécifique et contagieuse ; aussi dans ces dernières années a-t-on entrepris son étude au moyen des méthodes microbiennes qui ont déjà permis de trouver la cause de beaucoup d'autres maladies infectieuses. Nous ne rappellerons pas ici tous les microcoques et tous les bacilles que l'on a retirés des fausses membranes diphthéritiques, et qui tour à tour ont été regardés comme spécifiques par ceux qui les ont isolés et décrits. Nous parlerons surtout des travaux de M. Klebs et de M. Lœffler qui ont fourni des données exactes sur la nature de la diphthérie.

M. Klebs ¹, le premier, a signalé un bacille spécial à la diphthérie, il a décrit sa disposition dans les fausses membranes à la surface des muqueuses malades ; mais c'est à M. Lœffler ² que l'on doit le travail le plus considérable qui ait été fait sur la question. M. Lœffler a étudié 25 cas de diphthérie : dans la plupart d'entre eux il a trouvé, à l'examen microscopique, le bacille de M. Klebs ; dans 6 cas il a isolé et cultivé ce bacille à l'état de pureté. Il a pu reproduire sur les pigeons, les poules, les lapins et les cobayes la fausse membrane diphthéritique, en

1. Congrès de Wiesbaden 1883.

2. *Mittheilungen aus den Kaiserl. Gesundheitsamte*, vol. II, 1884, p. 421.

badigeonnant avec des cultures pures la muqueuse excoriée de la conjonctive, de la trachée, du pharynx et du vagin. Il a étudié, en outre, sur un certain nombre d'espèces animales, les effets de l'inoculation sous-cutanée ou intra-veineuse de ce bacille. Malgré les résultats très intéressants qu'il a obtenus, M. Lœffler ne s'est pas cru autorisé à affirmer que le bacille de M. Klebs est le bacille de la diphthérie, et à la fin de son mémoire il expose les raisons qui sont pour ou contre la spécificité du microbe qu'il vient d'étudier. Parmi les arguments opposés à cette spécificité, il faut signaler : l'absence de paralysie chez les animaux qui ont résisté aux inoculations, la présence d'un bacille identique à celui de la diphthérie dans la bouche d'un enfant sain, et enfin l'insuccès de la recherche du bacille dans certains cas typiques de diphthérie.

Dans une seconde communication ¹, M. Lœffler rapporte qu'il a trouvé le bacille de Klebs dans dix nouveaux cas de diphthérie, et il fait connaître en outre que, dans les fausses membranes, il existe un microbe très voisin de celui de Klebs, mais qui en diffère surtout en ce qu'il n'a aucune action nocive sur les animaux.

Récemment M. G. Hoffmann ² a publié un mémoire sur la diphthérie ; il y confirme en partie les résultats que nous venons de citer et déclare qu'il ne lui a pas été possible de lever le doute qui existe encore au sujet de la spécificité du microbe étudié par M. Lœffler. M. Hoffmann a rencontré dans les fausses membranes, à côté du bacille de Klebs, un autre bacille qui lui ressemble, mais qui est dénué de virulence. Il a retrouvé le même microbe dans des cas d'angines scarlatineuses et rubéoliques. M. Hoffmann insiste sur les variations qu'il a constatées dans la virulence du bacille supposé spécifique. Dans certains cas de diphthérie, le bacille isolé s'est montré inoffensif pour les cobayes, tandis que dans d'autres cas il tuait ces animaux comme l'a décrit M. Lœffler ; d'autres fois il faisait mourir les jeunes cobayes et était sans effet sur les cobayes plus âgés. Enfin, M. Hoffmann a observé que dans les vieilles cultures l'organisme était moins

1. Société des médecins de Bertin, séance du 21 avril 1887. V. *Centralblatt für Bakt.*, vol. II, p. 405, 1887.

2. Recherches sur le bacille diphthéritique de Klebs et de Lœffler et sur son importance pathogène, par Georg. von Hoffmann. *Wiener med. Wochenschrift*, nos 3 et 4, 1888.

virulent, et que des cobayes inoculés avec les cultures anciennes résistaient à l'inoculation d'une culture fraîche.

Il faut reconnaître que si le travail de M. Lœffler n'a pas résolu la question de l'étiologie de la diphthérie, il a très bien préparé l'étude de cette maladie. Il nous a servi de point de départ dans les recherches que nous publions aujourd'hui et qui nous permettent d'affirmer que le bacille de MM. Klebs et Lœffler est le bacille spécifique de la diphthérie. En effet, nous l'avons trouvé dans tous les cas (15) de diphthérie que nous avons examinés; avec les cultures pures de ce bacille nous avons, comme M. Lœffler, reproduit les fausses membranes chez les animaux; mais, plus heureux que lui, nous avons pu leur donner des paralysies analogues à celles que l'on observe chez l'homme à la suite de la diphthérie. Enfin nous avons démontré que les cultures de ce bacille contiennent un poison qui, selon les doses auxquelles on l'injecte, tue rapidement les animaux ou leur donne des paralysies sans l'intervention de microbes vivants.

I. — BACILLE DE LA DIPHTHÉRIE.

Sa séparation. — Ses caractères. — Sa culture.

M. Klebs et après lui M. Lœffler ont très bien décrit l'aspect que présente au microscope la coupe d'une fausse membrane diphthéritique et de la muqueuse à laquelle elle est adhérente ¹. Dans les cas de diphthérie à marche rapide, après coloration des coupes au bleu de méthylène, on voit que les parties superficielles de la fausse membrane sont formées par une couche de petits bacilles presque à l'état de pureté. Ce sont les bacilles de Klebs. Ils sont séparés de la muqueuse, dépouillée de son épithélium, par une couche de fibrine granuleuse et par un réseau fibrineux adhérent au tissu muqueux, dont les vaisseaux très dilatés ont laissé échapper des globules rouges. Souvent aussi la zone la plus superficielle de la fausse membrane contient des microbes divers, bâtonnets, microcoques et chaînettes, mélangés aux amas de bacilles de Klebs qui sont au contraire prédominants immédiatement au-dessous. Ces petits bacilles, disposés comme nous venons de le dire, sont seuls caractéristiques de la diphthé-

1. Voir aussi le bel ouvrage de M. Cœrtel sur l'anatomie pathologique de la diphthérie.

rie. Ils sont surtout nombreux dans les cas très infectieux, tandis que les autres microbes se rencontrent dans beaucoup d'angines qui n'ont rien de commun avec la diphthérie.

Pour extraire de ces fausses membranes le bacille spécifique à l'état de pureté, voici le procédé que nous avons suivi ; il diffère très peu de celui mis en œuvre par M. Loeffler. Avec un fil de platine, on étale à la surface d'un tube de sérum coagulé une petite parcelle de la fausse membrane. Avec le même fil, sans le recharger de semence, on fait plusieurs stries sur différents tubes de sérum. Dans les tubesensemencés les premiers il se développe, à la température de 33°, le long des stries, un grand nombre de colonies variées trop rapprochées pour être reconnues, mais dans les tubes semés en dernier lieu les colonies sont assez nettement séparées pour que l'on puisse distinguer parmi elles celles du bacille spécifique. Elles se présentent sous forme de petites taches arrondies, blanc grisâtre, dont le centre est plus opaque que la périphérie. Elles poussent énergiquement sur le sérum et forment bientôt de petites plaques rondes, grisâtres et saillantes. La rapidité du développement sur le sérum fait que les colonies de ce bacille sont déjà très apparentes avant que les organismes d'impureté aient pullulé. Lorsqu'on a reconnu, au microscope, qu'une colonie est formée de bacilles purs, on la sème de la même façon sur plusieurs tubes de sérum et on obtient ainsi rapidement des cultures pures.

Les colonies du bacille de la diphthérie croissent plus lentement sur la gélose nutritive que sur le sérum, mais elles prennent sur ce terrain un aspect très caractéristique. Au lieu de faire des plaques à la façon ordinaire pour séparer les microbes des fausses membranes, nous faisons à la surface de tubes de gélose des ensemencements successifs au moyen du fil de platine, absolument comme nous l'avons décrit pour les tubes de sérum. Le développement sur la gélose se fait bien à 33°. Au bout de 30 à 48 heures, sur les tubes semés en dernier lieu, on distingue de petites taches blanches plus épaisses au centre, qui sont des colonies du bacille diphthéritique.

Le microbe de la diphthérie, ainsi isolé, et coloré au bleu alcalin, comme l'a indiqué M. Loeffler, paraît plus petit que dans les fausses membranes. Il est à peu près de la longueur du bacille de la tuberculose, mais plus épais ; ses extrémités arron-

dies prennent plus fortement la couleur que la partie moyenne. Lorsque la culture est plus âgée, les bâtonnets ne se colorent plus uniformément; on voit dans l'intérieur des grains très foncés qui donnent l'illusion de spores. Le milieu solide qui paraît lui convenir le mieux est le sérum solidifié de bœuf, de mouton ou de cheval, après addition d'un peu de peptone.

Le bacille de la diphtérie est immobile. Il pousse abondamment dans les milieux liquides; le bouillon de veau légèrement alcalin préparé avec une partie de viande pour deux parties d'eau nous a surtout servi dans ces recherches. Après quelques jours de culture, le bouillon primitivement alcalin est devenu acide; cette acidité persiste assez longtemps, puis elle est remplacée par une réaction alcaline si l'air a libre accès dans la culture. Le développement dans le bouillon se fait sous forme de petits grumeaux qui se fixent sur la paroi des vases. A l'abri de l'air, dans le vide, le bacille se cultive facilement, mais moins énergiquement cependant qu'à l'air; dans ce cas le bouillon devient également acide et conserve cette réaction.

L'acidité est plus prononcée dans les cultures faites dans le bouillon glyciné que dans le bouillon simple; dans ce milieu, qui devient bientôt d'une acidité exagérée, le bacille perd sa vitalité. Il en est de même quand il croît sur le sérum glyciné, qui prend alors une réaction acide, ce qui ne s'observe pas avec le sérum ordinaire. Le bacille se conserve longtemps sur le sérum et dans les bouillons soit à l'étuve, soit à la température ordinaire. Nous avons gardé pendant plus de six mois une culture faite dans le bouillon et enfermée dans des tubes scellés à la lampe. Semée après ce long temps, elle a donné un beau développement et s'est montrée très active sur le cobaye et le lapin.

Dans les cultures anciennes, soit sur milieu solide, soit dans milieu liquide, les bacilles ont presque tous perdu la propriété de prendre les matières colorantes. Quelques-uns, qui présentent des formes renflées, arrondies ou en poires, se teignent encore fortement. Ces variétés de formes sont bien connues de tous ceux qui ont fait des cultures de ce microbe.

II. — ACTION SUR LES ANIMAUX.

Inoculation sur les muqueuses. — Pour mettre en évidence le

rôle du bacille de Klebs dans la diphthérie, on devait tout d'abord essayer de reproduire, avec les cultures pures, les fausses membranes diphthéritiques. M. Lœffler y a parfaitement réussi sur les lapins, les pigeons et les poules, en excoriant, avec un fil de platine chargé de culture, soit la muqueuse du pharynx, soit celle de la conjonctive ou même celle de la vulve chez les cobayes. En inoculant de la même façon le bacille de Klebs dans la trachée des lapins et des pigeons, après trachéotomie, il a souvent amené la mort de ces animaux. Il est nécessaire pour donner la maladie de léser la muqueuse : un simple badigeonnage sur une muqueuse saine ne suffit pas à produire les membranes croupales.

Nous ne pouvons que confirmer les résultats de M. Lœffler ; les animaux de nos expériences se sont comportés comme ceux des siennes, avec cette différence toutefois que l'issue fatale est pour ainsi dire la règle pour nos inoculés après trachéotomie. L'affection que l'on produit ainsi chez le lapin rappelle le croup chez l'homme. La difficulté que l'animal éprouve à respirer ; le bruit que fait l'air en passant par la trachée obstruée ; l'aspect de la trachée congestionnée et tapissée de fausses membranes, le gonflement œdémateux des tissus et des ganglions du cou, rendent cette ressemblance absolument frappante.

Inoculations sous-cutanées. — M. Lœffler a trouvé que chez le lapin et le pigeon l'inoculation sous-cutanée était loin d'être aussi meurtrière que l'inoculation dans la trachée. L'injection sous la peau des pigeons et des lapins ne faisait pas mourir ces animaux, mais produisait simplement une nécrose des tissus. Les cultures que nous avons obtenues sont beaucoup plus actives que celles de M. Lœffler, puisqu'elles tuent les pigeons et les lapins qui les reçoivent sous la peau. L'introduction, dans le muscle pectoral et le tissu sous-cutané des pigeons, de un centimètre cube d'une 13^e culture de diphthérie, a causé leur mort en moins de 60 heures. Ils succombent encore avec des doses inférieures à 1/2 centimètre cube, mais ils se rétablissent le plus souvent lorsqu'ils sont inoculés avec un cinquième de centimètre cube. A l'autopsie, on trouve au point d'inoculation, sous la peau et dans le muscle, un petit enduit grisâtre et un œdème gélatineux. Le muscle qui a reçu une partie du liquide est gonflé et ses fibres

ont une teinte jaune. On ne rencontre aucune lésion apparente des organes internes, si ce n'est de la congestion. Les vaisseaux sont dilatés et contiennent un sang noir et mal coagulé.

Les lapins meurent aussi après une inoculation sous-cutanée, si celle-ci a été faite avec une dose de culture suffisante. Un lapin qui avait reçu sous la peau, 4^{cc} d'une 13^e culture dans le bouillon, succomba en moins de 4 jours ; un autre qui avait été inoculé de la même manière, avec 2^{cc}, mourut le 5^e jour, tandis qu'un troisième, auquel on avait injecté seulement 4^{cc} de la même culture, finit par se rétablir. Après l'introduction du bacille de la diphthérie sous la peau d'un lapin, on observe bientôt un œdème considérable ; l'animal devient triste, ne mange plus et meurt sans convulsions, dans l'attitude où il se trouve. L'autopsie montre au point d'inoculation un œdème étendu infiltrant un tissu induré avec piqueté hémorrhagique, un gonflement des ganglions de l'aîne et de l'aisselle, une congestion de l'épiploon et du mésentère avec de petites ecchymoses le long des vaisseaux. Le foie friable présente une teinte jaune, et il est le siège d'une dégénérescence grasseuse. L'épanchement pleurétique est exceptionnel et les poumons sont presque toujours sains.

Les cobayes sont plus sensibles que les lapins à l'action du bacille de la diphthérie. L'introduction sous leur peau d'une petite quantité de culture amène toujours la mort, souvent en moins de 36 heures, avec des lésions typiques que M. Loeffler a bien décrites. Ces lésions consistent en un enduit membraneux grisâtre limité au point d'inoculation, en un œdème gélatineux plus ou moins étendu, et en une dilatation générale des vaisseaux qui se traduit par la congestion des ganglions et des organes internes, principalement des capsules surrénales. Le plus souvent un épanchement séreux remplit les plèvres, et parfois le tissu pulmonaire est splénisé. Il est remarquable que la pleurésie, qui est la règle chez le cobaye après l'inoculation de la diphthérie, ne se rencontre que très rarement chez le lapin ; au contraire, la dégénérescence du foie qui est fréquente chez le lapin manque chez le cobaye.

Injectons intra-veineuses. — L'injection intra-veineuse de nos cultures pures sur sérum ou dans bouillon, nous a donné chez les lapins des résultats différents de ceux qu'a obtenus M. Loeffler. Cet auteur n'a jamais vu mourir les lapins à la suite

de ces inoculations ; au contraire, leur mort est la règle après l'injection intra-veineuse de nos cultures. A la fin de ce mémoire. on trouvera le récit de plusieurs expériences faites sur ce point ; nous nous bornerons à dire qu'à la suite de l'introduction dans leurs veines de 1^{re} de culture, les lapins meurent en général en moins de 60 heures. Les lésions que l'on trouve à l'autopsie sont une congestion générale des organes abdominaux, une dilatation des vaisseaux, le gonflement des ganglions, une néphrite aiguë et très souvent une dégénérescence graisseuse du foie qui présente cette teinte jaune dont nous avons déjà parlé. Chez les animaux qui ne succombent pas dans un aussi court délai, il survient au bout de quelques jours des paralysies typiques sur lesquelles nous reviendrons plus tard.

Inoculations dans le péritoine. — L'inoculation du bacille de la diphthérie dans le péritoine tue les cobayes moins rapidement que l'inoculation sous-cutanée. Des cobayes inoculés, dans la cavité abdominale, avec 1^{re} et 2^{re} de culture, mouraient le 3^e et le 4^e jour, tandis que des cobayes témoins inoculés sous la peau, avec les mêmes doses, succombaient en moins de 24 heures. Dans une autre expérience, un cobaye inoculé dans le péritoine a vécu quatre jours de plus qu'un autre inoculé dans le tissu sous-cutané.

Virulence des cultures anciennes. — Lorsque les cultures inoculées sont anciennes, la mort est moins rapide, mais il suffit de les renouveler pour qu'elles reprennent toute leur activité. Une culture sur sérum conservée à l'air, pendant cinq mois, à la température ordinaire mais à l'abri de la lumière, inoculée directement à un cobaye, l'a tué en 5 jours ; après avoir été rajeunie elle a fait périr un second cobaye en 24 heures. Il n'y avait donc pas à proprement parler d'atténuation de la culture ancienne. Les bacilles qui ont été isolés des divers cas de diphthérie qui nous ont servi dans cette étude se sont toujours montrés virulents. Pour les cobayes nous n'avons jamais rencontré les différences dans la virulence signalées par M. Hoffmann. De même nos cultures dans le bouillon se sont montrées actives sur les cochons d'Inde après 23 jours et plus de séjour à l'étuve. Il ne paraît donc pas que la virulence du bacille de Klebs soit aussi fragile que quelques auteurs l'ont prétendu.

Les variations de la virulence s'accusent quand on expéri-

mente sur des animaux moins sensibles que les cobayes à l'action du virus diphthéritique. Les inoculations de cultures un peu anciennes sous la peau des pigeons et dans les veines des lapins ne tuent pas ces animaux, elles peuvent amener chez eux des paralysies tardives ou ne produire aucun effet. Ces cultures renouvelées reprennent toute leur activité. Cependant, on obtient quelquefois des cultures récentes qui tuent les cobayes à tout coup et qui agissent d'une manière inconstante sur le pigeon et le lapin ¹. Mais il ne s'agit pas là d'une atténuation régulière obtenue dans des conditions de culture bien déterminées.

Le bacille de la diphthérie est-il plus virulent pour les animaux quand il vient d'une diphthérie humaine très infectieuse ou quand il a été retiré d'une diphthérie bénigne? Sans pouvoir nous prononcer définitivement sur cette question, nous disons que, des fausses membranes d'un cas très bénin, nous avons isolé un bacille diphthéritique dont les cultures étaient très actives sur les lapins.

Recherche du bacille de la diphthérie dans les organes. — Un des points les plus intéressants dans l'histoire de la diphthérie est le suivant : à savoir que l'on ne trouve l'organisme pathogène que dans les fausses membranes et qu'il est absent des organes et du sang des personnes qui ont succombé à cette maladie. Il en est de même chez les animaux qui meurent à la suite d'une infection expérimentale. M. Loeffler n'a jamais trouvé le bacille de Klebs qu'au point de l'inoculation. Nous avons fait un grand nombre d'expériences pour savoir si avant la mort il ne se fait pas en quelque point du corps de l'animal une culture plus ou moins abondante, mais de courte durée. Nous avons inoculé une série de cobayes sous la peau et nous les avons sacrifiés de deux heures en deux heures à partir du moment de l'inoculation. Déjà après 4 heures, l'œdème est manifeste au point de l'inoculation; les bacilles augmentent dans cet œdème local jusqu'à la 6^e ou la 8^e heure, un certain nombre sont enfermés dans les cellules, mais bientôt leur nombre va en décroissant, et au moment de la mort de l'animal il y a moins de microbes au lieu de l'injection qu'il n'y en avait 6 ou 8 heures après qu'elle venait d'être faite. L'ensemencement du sang et de la pulpe des organes des cobayes

1. Les animaux qui ont résisté à l'inoculation de ces cultures ont toujours succombé quand ils ont été éprouvés avec des cultures très actives.

ainsi sacrifiés reste stérile. Une seule fois, chez un cobaye pendu après la 6^e heure, la pulpe du foie a donné une culture. Le liquide péritonéal, quand l'inoculation est faite sous la peau du ventre, et l'œdème local ont seuls donné constamment des cultures. Le liquide pleurétique de cobayes morts de diphthérie, injecté à la dose de plusieurs centimètres cubes à d'autres cobayes, ne leur a causé aucun malaise. Le sang et les organes ne renferment donc que très accidentellement le bacille de la diphthérie, il n'y pullule pas. Il semble même qu'au point d'inoculation son développement soit bientôt entravé¹. Cette particularité rend très difficile la transmission de la maladie d'un animal à un autre au moyen des produits recueillis à l'autopsie. Quand on inocule un second cobaye avec la fausse membrane ou l'œdème d'un premier qui vient de succomber, ce second cobaye meurt avec un retard considérable, et un troisième inoculé avec les matières prises à l'autopsie du second ne meurt pas. Il est donc impossible de faire des passages successifs.

On ne trouve pas non plus, à l'examen au microscope, de microbes dans le sang ni dans les organes des lapins qui ont succombé à l'injection intra-veineuse de culture de diphthérie. Il faut semer de grandes quantités de sang ou de pulpe de rate pour obtenir de temps en temps une culture. A aucun moment, avant la mort de l'animal, on ne peut surprendre une culture notable dans le sang ou les organes. La rate d'un lapin, sacrifié par pendaison 24 heures après avoir reçu un centimètre cube de culture dans les veines, est enlevée, avec pureté, et introduite tout entière dans un tube stérilisé. Après plusieurs jours passés à l'étuve à 33°, aucun organisme ne s'est développé dans cette rate. Si l'animal a été sacrifié seulement 5 ou 6 heures après l'injection, on ne trouve que très difficilement des bacilles au microscope, mais la rate mise à l'étuve avec les précautions que nous venons de dire pullule de microbes de la diphthérie après 12 ou 24 heures². Cependant, ces lapins, chez lesquels il n'y a plus de microbes diphthéritiques 16 heures

1. Dans les fausses membranes produites chez le lapin par inoculation dans la trachée, ou chez le cobaye par injection sous-cutanée, les microbes sont beaucoup moins abondants que dans les membranes de diphthérie humaine.

2. Ce moyen est très commode pour s'assurer que certains microbes se sont arrêtés dans les organes après avoir été injectés dans le sang. Il indique, beaucoup

après leur introduction dans le sang, succombent vers la 30^e ou la 36^e heure. La maladie poursuit son cours malgré la disparition du bacille qui la cause. Nous verrons plus tard l'explication de ces faits qui paraissent si différents de ceux que l'on observe d'ordinaire dans le cours des autres maladies infectieuses.

III. — DES PARALYSIES DIPHTHÉRITIQUES EXPÉRIMENTALES.

Dans son *Mémoire* que nous avons déjà si souvent cité, M. Lœffler écrit qu'il n'a pas vu de paralysie diphthéritique survenir chez les animaux qui avaient résisté à l'inoculation du bacille de Klebs. Pour mettre sur leurs gardes les expérimentateurs qui croiraient avoir produit des paralysies diphthéritiques, il rapporte l'histoire d'un pigeon qui guérit après une inoculation dans la bouche et au muscle pectoral. Quatre semaines après, le pigeon présentait de la faiblesse des jambes et des ailes, au point que les mouvements étaient impossibles. Après une durée de quinze jours, cet état s'améliora et l'animal revint à la santé. Inoculé une seconde fois, il fut pris de nouveau de troubles moteurs et mourut. A l'autopsie, M. Lœffler trouva des dépôts d'acide urique dans les articulations et sur les tendons : il en conclut que le pigeon avait souffert d'une arthrite urique récidivée après la seconde inoculation. De même, une poule inoculée dans la trachée ne pouvait se tenir debout que les jambes écartées, elle présentait de l'incoordination des mouvements et était dans l'impossibilité de voler, et cela quatre semaines après l'inoculation. Cette poule fut sacrifiée, et l'autopsie montra une déviation du sternum et des côtes avec atrophie des muscles et ramollissement des vertèbres. L'auteur conclut à du rachitisme. Un

plus sûrement que l'examen des coupes, et même que les ensemencements, tels qu'on les pratique d'ordinaire, si un organe contient un microorganisme vivant. Il peut s'appliquer non seulement à la rate, mais aussi au foie et aux reins. Il suffit, en effet, de retirer avec soin l'estomac et les intestins de l'animal, de remplir la cavité abdominale avec du papier flambé pour que le cadavre puisse être conservé quelques heures à l'étuve, sans être envahi par des organismes étrangers. Dans ces conditions on constate bientôt que le foie et le poumon contiennent comme la rate beaucoup de bacilles diphthéritiques. De plus il est très intéressant d'étudier la virulence des microbes qui ont ainsi vécu pendant des temps variables dans un organisme vivant. Le fait même de leur culture dans le foie ou la rate d'un animal sacrifié n'est pas sans influence sur leurs qualités virulentes; c'est un sujet sur lequel nous reviendrons plus tard.

autre pigeon, inoculé de la diphthérie, fut pris aussi de troubles moteurs : M. Lœffler les attribue à un myxôme qu'il trouva dans le canal rachidien.

Comme il est possible, avec des microbes divers, de provoquer sur les muqueuses des animaux des fausses membranes semblables à celles de la diphthérie¹, cette absence constante d'un phénomène aussi caractéristique que la paralysie était bien faite pour faire douter que le bacille de MM. Klebs et Lœffler fût la cause de la diphthérie.

Des paralysies s'observent cependant chez les animaux inoculés de la diphthérie, soit dans la trachée, soit sous la peau. C'est même un phénomène très fréquent lorsque les animaux ne succombent pas à une intoxication trop rapide.

1° Paralysie à la suite de l'inoculation dans le pharynx et dans la trachée. — Le premier exemple de paralysie diphthérique expérimentale que nous ayons observé nous a été donné par un pigeon inoculé dans le pharynx avec une culture pure du bacille de M. Klebs. Après avoir eu de belles fausses membranes, ce pigeon paraissait guéri lorsque après trois semaines il devint faible, au point qu'il se tenait difficilement debout et que, quand on l'obligeait à marcher, il avançait à peine de quelques pas, les pattes écartées, puis tombait en avant. Il ne pouvait se relever quand on le mettait sur le dos, et n'avait aucune force dans les ailes. Cet état de faiblesse musculaire dura une semaine, il survint alors une amélioration dans les mouvements des pattes. Cependant l'animal finit par mourir cinq semaines après l'inoculation. A l'autopsie, on constata une grande maigreur générale, mais aucune lésion des articulations ou du système nerveux qui pût expliquer les troubles moteurs. N'est-ce pas là un exemple de paralysie diphthéritique caractéristique succédant à une angine provoquée ?

Lorsque les lapins résistent aux accidents immédiats que provoque l'inoculation de la diphthérie dans la trachée, ils présentent le plus souvent des symptômes paralytiques. En voici un exemple : un lapin inoculé dans la trachée, après la trachéotomie, présenta dès le second jour de la dyspnée, avec respiration bruyante, et parfois dans la gorge comme un bruit de drapeau. Les symptômes s'amendèrent, mais le sixième jour, on

1. Talamon, *Progrès médical*, 1884, p. 412 et 498.

remarqua que les pattes de derrière étaient paralysées, elles ne se détendaient plus dans la marche et l'animal n'avancait plus qu'à pas petits et incomplets. Cette paralysie devint rapidement progressive et le lapin mourut. Les ganglions du cou étaient gros et œdémateux, la trachée congestionnée ne contenait plus de fausses membranes, le poumon était œdématié.

2° *Paralysies à la suite d'injections intra-veineuses.* — Nous avons dit qu'à la suite de l'injection de 1^{re} de culture de diphthérie dans les veines les lapins mouraient fréquemment en moins de 4 jours. Le plus souvent la maladie se termine par une paralysie qui s'étend à tout le corps et qui ne précède la mort que de quelques heures. Lorsque la mort ne survient pas dans un délai aussi court, la paralysie est plus facile à observer. Elle débute d'ordinaire par le train postérieur, et parfois elle est si rapidement progressive qu'en un ou deux jours elle a envahi tout le corps, et que l'animal meurt par arrêt de la respiration et du cœur. D'autres fois, la paralysie reste limitée pendant un certain temps aux pattes postérieures; elle commence par une faiblesse des muscles qui donne à la démarche une allure particulière, puis elle devient plus complète, et les mouvements du train antérieur sont seuls conservés. La maladie est presque toujours envahissante; la paralysie gagne le cou et les membres antérieurs. Il n'est pas rare de voir la mort survenir subitement sans convulsions, surprenant l'animal dans l'attitude dans laquelle on venait de le voir quelques instants auparavant. Un groupe de muscles peut être frappé tout d'abord; ainsi, on voit des lapins dont les pattes de derrière sont écartées du corps, comme si l'action des adducteurs était supprimée. Quand ils marchent, leurs membres postérieurs ne se détendent plus, ils avancent l'un après l'autre sans se détacher du sol. Lorsque les pattes de devant sont atteintes à leur tour, l'allure devient comme rampante. Bien que la paraplégie soit le début le plus fréquent, la paralysie peut aussi porter sur les muscles du cou, de façon que la tête ne peut se soulever du sol, et aussi sur les muscles du larynx, ce qui donne de la raucité à la voix.

A l'autopsie de ces lapins paralytiques, on trouve, quand la maladie n'a pas trop duré, de la congestion des ganglions et des divers organes, un état graisseux du foie. Quelquefois la consistance de la moelle épinière a paru diminuée.

Les pigeons guérissent de ces paralysies bien plus fréquemment que les lapins, chez lesquels elles sont presque toujours mortelles.

L'existence de ces paralysies, à la suite de l'inoculation du microbe de MM. Klebs et Lœffler, complète la ressemblance de la maladie expérimentale avec la maladie naturelle, et établit d'une façon certaine le rôle spécifique de ce bacille.

IV. — LE POISON DIPHTHÉRIQUE.

Nous avons vu que le bacille de la diphthérie ne pullule pas dans les organes des personnes ou des animaux atteints de cette maladie, qu'on ne le trouve que dans les fausses membranes ou au point d'inoculation. Comment une culture en un point si restreint du corps donne-t-elle lieu à une infection générale et à des lésions vasculaires de tous les organes? On a pensé qu'au lieu de la culture un poison très actif était élaboré, et que de là il se répandait dans tout l'organisme. MM. Lœffler et Oertel, entre autres, croient à l'existence de ce poison. M. Baumgarten, au contraire, pense qu'il est inutile d'invoquer l'action d'un produit chimique hypothétique, et il admet, par erreur, que les microbes de la diphthérie peuvent envahir les organes.

Le poison diphthéritique existe cependant et on peut le mettre en évidence dans les cultures du bacille de Klebs.

Filtrons sur porcelaine une culture dans du bouillon de veau, après qu'elle est restée sept jours à l'étuve; tous les microbes sont retenus par le filtre, et le liquide obtenu est parfaitement limpide et légèrement acide. Il ne contient aucun organisme vivant; laissé à l'étuve il ne se trouble point; ajouté à du bouillon alcalin il ne donne pas de culture; introduit aux doses de 2 à 4^{cc} sous la peau des animaux, il ne les rend pas malades. Il n'en est plus ainsi si on emploie des doses plus fortes, si l'on injecte, par exemple, 35^{cc} dans la cavité péritonéale d'un cobaye ou dans les veines d'un lapin¹. Immédiatement après l'opération le cobaye paraît bien portant, mais après deux ou trois jours, son poil se hérissé, il ne mange plus, un écoulement sanguinolent se produit quelquefois par l'urèthre, la faiblesse de

1. Une semblable quantité de bouillon pur peut être injectée dans la cavité abdominale d'un cobaye ou dans les veines d'un lapin, et cela à plusieurs reprises, sans leur causer le moindre malaise.

l'animal va en augmentant, sa respiration devient irrégulière, et il meurt le 5^e ou le 6^e jour après l'injection. A l'autopsie, les ganglions des aisselles et des aines sont congestionnés, tous les vaisseaux sont dilatés, surtout ceux des reins et des capsules surrénales, l'urine est parfois sanglante; il y a des ecchymoses le long des vaisseaux, et les plèvres contiennent un épanchement séreux.

Les accidents qui suivent l'injection de ces produits diphtériques solubles varient en intensité selon la dose du poison contenu dans la culture. Nous avons vu, chez un cobaye, de la dyspnée survenir le 5^e jour après l'injection et persister pendant toute une semaine. La respiration était seulement diaphragmatique et saccadée; lorsqu'on obligeait l'animal à courir, l'oppression devenait si forte qu'il tombait presque asphyxié. Ces symptômes s'amendèrent peu à peu et le cobaye guérit. Plus tard, il succomba à une inoculation sous-cutanée de bacille de la diphtérie. Cette observation n'a-t-elle pas la plus grande analogie avec celles recueillies chez l'homme, et où on signale, après la diphtérie, la paralysie de certains muscles respiratoires?

Les symptômes de paralysie ne tardent pas à se montrer chez les lapins qui ont reçu cette même dose de 35^{cc} de liquide filtré dans les veines. Le 4^e ou le 5^e jour, quelquefois plus tard, de la faiblesse musculaire survient dans le train postérieur, elle s'étend bientôt à tout le corps, et l'animal, devenu complètement paralysé, succombe rapidement. Lorsque l'intoxication est moins aiguë, la paralysie peut rester quelque temps limitée à un groupe de muscles. Dans un cas, les muscles extenseurs des pattes de derrière ne fonctionnaient plus qu'avec une extrême difficulté; cet état était accompagné de raucité de la voix; il dura deux jours, puis parut s'améliorer, mais une rechute se produisit avec extension de la paralysie à tout le corps, et la mort survint par arrêt de la respiration.

Dans les cultures plus anciennes, le poison diphtérique est plus abondant et les effets de l'injection du liquide filtré sont plus rapides. Un lapin qui reçoit dans les veines 35^{cc} du liquide préparé avec une culture âgée de 42 jours, ne paraît éprouver aucun malaise pendant les deux premières heures qui suivent l'opération. Plus tard il devient inquiet; les muscles de son abdomen semblent relâchés, il se couche fréquemment, le

ventre appliqué sur le sol de la cage, pour se relever bientôt; il rend des excréments mous et parfois est pris d'une diarrhée profuse. La respiration devient anxiense, irrégulière. L'animal est faible, il tremble sur ses pattes, ne peut plus se mouvoir et meurt sans convulsions après quelques hoquets. Toute la scène s'est déroulée en cinq ou six heures. A l'autopsie on trouve que le sang est mal coagulé et que les intestins sont distendus par un liquide diarrhéique. Un cobaye qui reçoit 35^{cc} du même liquide dans le péritoine meurt dans une dizaine d'heures, après avoir éprouvé une grande gêne à respirer. L'autopsie montre la congestion caractéristique des viscères, surtout des reins et des capsules surrénales, et souvent un épanchement dans les plèvres.

Avec les cultures anciennes dépouillées de microbes, nous avons donc produit une diphthérie toxique, suraiguë, évoluant en quelques heures.

L'existence de la diarrhée que nous venons de signaler chez les lapins qui ont reçu de grandes doses de poison diphthéritique nous a donné l'idée de rechercher si le même symptôme ne se rencontrait pas chez l'homme dans les formes toxiques de la diphthérie. Bien que le fait soit à peine signalé, la diarrhée est très commune dans la diphthérie infectieuse. Nous tenons ce renseignement de M^{lle} Daussoir, surveillante du pavillon des diphthériques et qui est mieux placée que personne pour être bien renseignée sur ce point. La diarrhée ne manque guère dans les formes toxiques et elle est un signe pronostique fâcheux.

Quand les cultures du bacille de la diphthérie sont aussi chargées en produits toxiques, il n'est pas besoin, pour observer ses effets sur les animaux, d'employer de si fortes doses et de recourir aux injections dans les veines ou dans le péritoine. Introduisons sous la peau d'une série de cobayes des quantités de liquide toxique débarrassé de microbes, variant de 1/3 de centimètre cube à 2 centimètres cubes, et comparons les effets de ces injections à ceux de l'inoculation d'une culture fraîche de bacilles de Klebs pratiquée sur des cobayes témoins. Tous les animaux qui ont reçu le liquide filtré présentent bientôt un œdème au point d'injection, tout comme les témoins en ont un au lieu d'inoculation; ils sont bientôt hérissés et ont la respiration haletante comme ceux qui ont reçu la culture vivante. Ils meurent comme eux sans que pendant tout le temps de

l'expérience on puisse saisir une différence dans l'attitude des uns et des autres. Les cobayes auxquels on a donné le plus de liquide toxique meurent en moins de 24 heures, les autres en 48 heures ou en 3 jours selon les doses reçues. Les lésions sont identiques, qu'ils aient succombé à l'injection du poison diphthéritique ou à l'inoculation du bacille de la diphthérie. Même œdème, même tissu induré au point d'injection; seule la fausse membrane manque chez les premiers. Chez tous, même congestion hémorragique des organes, surtout des reins et des capsules surrénales; même épanchement dans les plèvres. La maladie, symptômes et lésions, est donnée aussi sûrement par l'injection du poison que par l'inoculation du bacille.

Pour que les cobayes résistent à ces substances toxiques, il faut les leur injecter à doses très petites. Des cobayes qui avaient reçu sous la peau $1/15$ de centimètre cube de liquide filtré eurent de l'œdème et une nécrose assez étendue de la peau.

Les lapins meurent comme les cobayes à la suite de l'injection sous la peau des produits diphthériques solubles. Avec des doses de 4^{cc} , de 2^{cc} et de 1^{cc} la mort survint en 48 heures, en 60 et en 80 heures, avec de l'œdème au point d'injection, de la dilatation des vaisseaux, des hémorrhagies, et cet état jaune du foie sur lequel nous avons déjà insisté. Les pigeons succombent après l'introduction de moins de un centimètre cube dans le muscle pectoral.

Il suffit d'introduire trois à quatre gouttes du même liquide sous la peau pour tuer en quelques heures les petits oiseaux, qui de tous les animaux sont les plus sensibles à l'action du microbe de la diphthérie.

Quant aux animaux, comme les souris et les rats, qui ne deviennent pas malades, quand on leur inocule sous la peau de grandes quantités de bacilles de Klebs, ils montrent aussi une remarquable résistance vis-à-vis du poison diphthéritique. Une dose de 2^{cc} , qui fait périr un lapin de 3 kilogrammes en 60 heures, est sans effet sur une souris du poids de 10 grammes. Chose plus surprenante encore, on n'observe aucune nécrose de la peau, chez la souris, au point d'injection, tandis que l'injection des doses les plus faibles ($1/15$ de centimètre cube) amène une mortification étendue de la peau des cobayes. Il est cependant possible de faire périr une souris avec le poison diphthé-

ritique en concentrant le liquide dans le vide et en injectant une très forte dose sous un petit volume. Nous avons ainsi tué une souris en faisant pénétrer sous sa peau 1^{cc} de liquide concentré correspondant à 17^{cc} de liquide toxique, quantité suffisante pour faire périr plus de 80 cobayes.

L'injection aux animaux de doses variables du poison soluble de la diphthérie, nous a montré les diverses formes de l'intoxication diphthéritique, depuis celles qui amènent la mort en quelques heures jusqu'à celles qui, au bout d'un temps plus ou moins long, se traduisent par des paralysies mortelles ou susceptibles de guérison. Ces manifestations tardives sont très intéressantes, et si quelque jour on est conduit à un emploi des matières solubles élaborées par les microbes dans un but prophylactique, il ne faudra pas perdre de vue cette possibilité d'une action dont les effets ne se verront que plus tard. Pour l'emploi de ces substances, il ne sera pas suffisant d'établir quelle est la tolérance immédiate du sujet auquel on les administre, mais il faudra aussi songer aux effets à longue échéance. L'innocuité de la vaccination chimique devra être prouvée dans chaque cas, avec autant de précision que la vaccination par les virus vivants. Les essais faits par l'un de nous semblent montrer que, même après un temps très long, les produits solubles du charbon, de la septicémie et du charbon symptomatique ne causent aucune affection aux animaux qui les ont reçus. Il n'en est pas ainsi pour la diphthérie et la maladie causée par le bacille pyocyanique¹. L'avenir nous montrera sans doute que nombre d'affections organiques dont nous ne voyons pas clairement la cause sont dues à des actions tardives de ce genre. Beaucoup de néphrites ou de maladies nerveuses dont on ignore l'origine ou que l'on rapporte à des causes banales sont peut-être la suite d'une infection microbienne qui a passé inaperçue.

Quelle est la nature du poison diphthéritique? Est-ce un alcaloïde ou une diastase? Nous sommes encore trop peu avancés pour répondre à cette question, nous nous contenterons de rapporter quelques faits qui tendent à l'éclaircir. L'activité de la matière toxique est très diminuée par la chaleur. Un liquide, dont 2^{cc} injectés sous la peau tuent un lapin, ne cause plus aucun mal, même injecté dans les veines à la dose de 35^{cc},

1. Charrin, Société de biologie.

s'il a été chauffé préalablement à 100° pendant 10 minutes. Et cependant l'injection intra-veineuse est un mode d'intoxication plus meurtrier que l'injection sous la peau. Après un chauffage de deux heures, en tube clos, à la température de 38°, un liquide de culture filtré tuait avec un long retard un cobaye auquel on en injectait un centimètre cube. Après deux heures de chauffe, il causait, à la même dose, un peu d'oedème au point d'injection sans amener la mort. Le même liquide non chauffé tuait les cobayes à la dose de $\frac{1}{3}$ de centimètre cube. Conservé à l'air, le poison diphthéritique paraît perdre assez vite ses propriétés toxiques, il les garde plus longtemps au contraire s'il est placé dans des tubes clos à l'abri de l'air et de la lumière. La filtration sur porcelaine est le procédé qui permet le mieux de séparer le liquide de culture du bacille et qui altère le moins ses propriétés toxiques. Bien que nous n'ayons pas isolé la substance active des cultures de diphthérie, il nous semble que la manière dont elle se comporte à la chaleur et à l'air nous paraît la rapprocher des diastases.

Est-il possible d'accoutumer les animaux au poison diphthéritique et de produire chez eux, par ce moyen, l'immunité contre la diphthérie? L'étude de cette question fera l'objet d'un prochain mémoire. Nous croyons qu'on peut déjà se faire une idée assez juste de ce qu'il serait possible de faire pour diminuer le nombre des cas de diphthérie. Toutes les expériences sur les animaux tendent à prouver que le microbe de la diphthérie ne se développe que sur une muqueuse déjà malade; il est probable que le plus souvent il en est ainsi chez l'homme. Aussi voit-on que la diphthérie est surtout fréquente à la suite de la rougeole et de la scarlatine. On ne doit donc jamais négliger l'angine de ces deux maladies, il faut pratiquer fréquemment des lavages phéniqués de la bouche et du pharynx chez les enfants atteints de rougeole et de scarlatine, puisque l'acide phénique paraît être l'antiseptique le plus efficace même dans le cas de diphthérie confirmée. Cette précaution devrait être suivie systématiquement, surtout dans les hôpitaux d'enfants, où l'on voit si souvent la rougeole et la scarlatine se compliquer de diphthérie. Les angines les plus simples chez les enfants exigent les mêmes attentions. M. Lœffler a observé le bacille de la diphthérie dans la bouche d'un enfant qui n'avait pas cette maladie. Peut-être ce bacille

est-il très répandu? Peut-être est-il l'hôte fréquent et inoffensif de la bouche et du pharynx? Dépourvu de virulence, et impuisant devant une muqueuse saine, il se développera si la muqueuse s'enflamme ou se dépouille de son revêtement d'épithélium. Sur ce milieu favorable il reprendra sa virulence et élaborera son poison qui va pénétrer l'organisme; lui-même sera prêt pour de nouvelles contagions.

Ce sont là des hypothèses, mais elles ne sont pas en contradiction avec les expériences faites et elles en suggèrent de nouvelles.

A l'appui de ce qui précède, nous croyons utile de donner un résumé des observations ¹ des cas de diphthérie qui nous ont surtout fourni la matière de notre travail, ainsi que le récit succinct de quelques-unes des expériences qui se rapportent aux points principaux abordés dans notre mémoire.

Cas I. — B... G..., âgé de 10 ans, entre à l'hôpital le 27 mai 1887 (au 3^e jour de sa maladie). Il a une angine diphtéritique très intense, à forme toxique; les ganglions du cou sont très tuméfiés. L'enfant meurt le jour même de son entrée à l'hôpital.

L'autopsie est faite 24 heures après la mort. On trouve les 2 amygdales très grosses (comme des œufs de pigeon). Elles sont recouvertes de fausses membranes grisâtres, peu adhérentes. La muqueuse du larynx est tapissée par places de minces fausses membranes. La trachée est très congestionnée. Les poumons sont un peu congestionnés; surtout le droit dans son lobe inférieur. La rate est grosse, ferme. Les reins sont congestionnés. Sur le foie on note plusieurs taches blanches qui, à la coupe, s'étendent peu profondément.

Des préparations colorées, faites avec le suc de la fausse membrane des amygdales, montrent des bacilles de Klebs nombreux et peu d'impuretés. On ensemence des tubes qui donnent des cultures pures du bacille spécifique.

Cas II. — A... L..., âgé de 10 ans, tombe malade le 20 mai 1887; le 30, il entre à l'hôpital, et présente alors de grandes plaques blanches sur les 2 amygdales et le voile du palais. Son urine contient de l'albumine en assez grande quantité. Le 1^{er} juin, on note un peu de paralysie du voile du palais (voix nasillarde, les liquides ressortent par le nez). Les 2, 3 et 4 juin, l'état local de la gorge s'améliore, mais l'albuminurie persiste. Le 6 juin, dans l'après-midi, l'enfant est subitement pris d'angoisse et meurt en quelques instants.

1. Ces observations ont été prises à l'hôpital des Enfants Malades, où les chefs du service de la diphthérie accueillent si libéralement les travailleurs.

Pendant son séjour à l'hôpital, la température moyenne de l'enfant était de 38°.

L'autopsie a lieu 24 heures après la mort. On trouve 1/2 litre de sérosité environ dans les plèvres. Les poumons sont congestionnés avec quelques points hépatisés. Les amygdales, de la grosseur d'une amande, sont profondément ulcérées. Elles ne présentent aucun dépôt membraneux. La musculature du voile du palais est pâle, avec des flots jaunâtres. Le larynx est normal, la trachée congestionnée. L'intestin est congestionné; son contenu est liquide. La rate est de volume normal, ferme. Les reins ne sont pas hypertrophiés. Ils se laissent facilement décortiquer; la substance corticale en est pâle, un peu jaunâtre.

Le cerveau est normal à la coupe. On ensemence avec le bulbe plusieurs tubes de gélose qui restent stériles. De l'urine on a retiré un bacille très semblable à celui de la diphthérie, mais dépourvu de virulence. Ce bacille était contenu dans les cellules.

Cas III. — E... Ch..., âgé de 5 ans, entre à l'hôpital pour une conjonctivite. Il y prend la diphthérie; le 19 janvier 1888, on le passe dans le pavillon d'isolement où il meurt 24 heures après. L'autopsie est faite le 21 janvier. On trouve les poumons sains, les amygdales sont peu hypertrophiées; leur surface est grisâtre; elles sont recouvertes, ainsi que le voile du palais, la luette, le pharynx, de fausses membranes peu épaisses. Le larynx et la trachée sont également tapissés de minces fausses membranes. Sur des préparations colorées faites avec la fausse membrane amygdalienne et laryngée, on voit des bacilles spécifiques nombreux et peu d'impuretés. On ensemence des tubes de sérum qui donnent des colonies pures.

Cas IV. — V... Ch..., âgé de 3 ans, entre le 4 février 1888 au pavillon d'isolement. Il présentait alors quelques plaques diphthéritiques peu étendues sur les amygdales et un peu de tirage. Ces symptômes avaient disparu le 8 février. Dès le 9, perte d'appétit, soif intense, vomissements, toux aiguë. L'enfant pâlit, devient de plus en plus faible et meurt le 12 février. Le 13 février, on fait l'autopsie. La muqueuse du larynx et la trachée sont un peu congestionnées. Les amygdales sont de volume normal. Nulle part de fausses membranes. Congestion des lobes inférieurs des deux poumons. Rate petite; foie et reins normaux.

On ensemence des tubes de gélose avec la portion congestionnée des poumons. Rien ne pousse. Nous rapportons ce cas de l'enfant V..., comme un exemple de mort subite dans la diphthérie. On trouvera dans plusieurs de nos expériences sur les animaux des cas de mort soudaine tout à fait analogues.

Cas V. — E... C..., âgé de 2 ans, entre, le 10 février 1888, au pavillon d'isolement, pour angine et croup. La gorge est couverte de fausses membranes. On opère de suite l'enfant. Il meurt le 12 février. 24 heures après on fait l'autopsie. Les amygdales sont grosses comme des noisettes et recouvertes de fausses membranes très adhérentes. Il y en a également sur le voile du palais, la luette, l'épiglotte. Le larynx et la trachée en sont

tapissés jusqu'à la naissance des bronches. Le poumon droit est un peu hépatisé dans son lobe inférieur. La rate est petite, le foie et les reins sont normaux.

Sur une préparation colorée faite avec la fausse membrane amygdalienne, on ne voit que des bâtonnets. On ensemence des tubes de gélose et de sérum qui donnent dès la première génération une culture pure.

Cas VI. — F... F..., âgé de 5 ans, entre, le 7 mars 1888, au pavillon d'isolement, avec une forte angine diphthéritique à forme toxique. Le cou est énorme, l'enfant est dans le coma. Mort le 11 mars. A l'autopsie, que nous faisons 24 heures après la mort, on ne trouve que peu de lésions : les amygdales sont un peu grossies, le larynx et la trachée très congestionnés. Il n'y a que deux petites fausses membranes arrondies à la base de la langue. Les autres organes sont sains. On ensemence des tubes de gélose et de sérum avec la petite fausse membrane de la base de la langue, et ici, comme dans le cas précédent, on obtient du premier coup une culture pure de bâtonnets spécifiques.

Cas VII. — D... L..., âgé de 3 ans, entre, le 12 mars 1888, au pavillon d'isolement. A la suite d'une rougeole il était resté un peu malade; depuis 8 jours, il se plaignait de la gorge. A son entrée à l'hôpital l'enfant est asphyxiant. On l'opère de suite; pendant l'opération, il rend une grosse fausse membrane. Mort quelques heures plus tard. L'autopsie est faite le 13 mars. On trouve de nombreux flots diphthériques sur les amygdales. Des fausses membranes épaisses tapissent le larynx. La trachée, très congestionnée, présente çà et là de fins dépôts membraneux.

On ensemence des tubes de gélose et sérum après s'être préalablement assuré par une préparation colorée, de la présence du bacille spécifique. Les jours suivants, on fait de nouvelles semences avec les colonies qui se sont développées, on obtient ainsi des bacilles purs.

Cas VIII. — M... M..., âgée de 2 ans, prend sa diphthérie dans un des services de l'hôpital. Le 8 avril 1888, on la transporte au pavillon d'isolement, avec une angine toxique et du croup. Le 9, l'enfant meurt. A l'autopsie, le 11 avril, nous notons : un peu de congestion pulmonaire, quelques ecchymoses de la plèvre pariétale. De nombreuses fausses membranes adhérentes tapissent les amygdales, la base de la langue, le voile du palais, le larynx et la trachée. Adénopathie habituelle des ganglions du cou. Sur des préparations colorées, on note la présence de bacilles très nombreux. Les tubes ensemencés donnent beaucoup de colonies spécifiques.

Cas IX. — D... J..., âgé de 4 ans, entre au pavillon d'isolement, le 16 septembre, pour mourir le 17. Le 19, nous faisons l'autopsie. Il y a quelques points diphthériques sur les amygdales. Des fausses membranes minces tapissent le larynx et la trachée. Les organes sont d'apparence normale. Nous ensemençons des tubes de gélose et des tubes de sérum : on obtient facilement de nombreuses colonies du bacille diphthéritique.

Cas X. — P... L..., âgé de 10 ans et demi, a vu, en l'espace de 8 jours,

son père et sa mère mourir de diphtérie; lui-même entre à l'hôpital le 3 novembre avec une forte angine à forme toxique. Il meurt 36 heures après. Le 5 novembre, à l'autopsie, on trouve une grosse rate, des reins congestionnés, un peu de congestion pulmonaire. Les amygdales et le voile du palais sont recouverts de très épaisses fausses membranes, tandis que celle qui tapisse la trachée est au contraire fort mince. On ensemence des tubes, et les jours suivants on isole sans difficulté des colonies pures.

Cas XI. — A... J..., âgé de 8 ans, est un petit Breton, en séjour à Paris pour se faire traiter à l'Institut Pasteur. Arrivé le 25 octobre à Paris, le 7 novembre, il se plaint de la gorge. On constate que les amygdales sont recouvertes de fausses membranes diphthériques, et on envoie l'enfant à l'hôpital. Nous faisons nos cultures avec les fausses membranes qu'on lui enlève lors de son entrée au pavillon d'isolement. L'enfant n'a ni fièvre ni symptômes d'infection générale ou d'intoxication. La cou n'est que peu gonflé. Les jours suivants, l'état local s'améliore rapidement, et 8 jours après l'enfant sort guéri.

Cas de mort subite. — M... M..., 4 ans, entre le 28 janvier 1888 au pavillon d'isolement avec une angine peu marquée qui disparaît rapidement sous l'influence du traitement (nettoyage à l'éponge, puis lavages d'eau boricuée). Le 1^{er} février, subitement, l'enfant pâlit, s'affaiblit rapidement et meurt en quelques heures.

Cas de récidence. — F... M..., 3 ans, entre à l'hôpital le 13 novembre 1887 avec angine et croup. Vers le 26 novembre tout a disparu. Le 10 décembre, l'enfant, restée dans le service, prend la rougeole. Le 12 décembre, les amygdales sont de nouveau recouvertes de fausses membranes diphthériques. Mais cette deuxième poussée est moins intense que la première et l'enfant sort guérie le 22 décembre.

Contagion. — E... G..., âgé de 7 ans $1/2$, entré le 11 février à la salle S...-T... pour eczéma. Le 20 février l'enfant a une angine fébrile pour laquelle on le passe à la diphtérie où il reste 4 jours. Son angine ayant été reconnue non diphthéritique, on le fait rentrer dans la salle S...-T... Là, il reste couché jusqu'au 10 mars, puis on lui permet de se lever. Il va alors jouer de préférence avec deux petits camarades : Ch... G... âgé de 4 ans $1/2$, entré le 12 janvier pour coqueluche, et P... J... dans la salle depuis le 14 février pour fièvre typhoïde. Le 16 mars, ces deux enfants sont pris simultanément de diphtérie vraie, pour laquelle on les passe au pavillon. Ils ont guéri tous deux, mais Ch... a eu, un mois environ après sa sortie de l'hôpital, des paralysies diphthériques qui ont persisté longtemps.

EXPÉRIENCES.

1° LES PIGEONS ET LES LAPINS PEUVENT SUCCOMBER A L'INJECTION SOUS-CUTANÉE DES BACILLES DE LA DIPHTHÉRIE.

EXPÉRIENCE 1. — Le 5 décembre 1887, on inocule, dans le muscle pectoral de deux jeunes pigeons, une 13^e culture de diphtérie dans du bouillon de

veau. La culture est âgée de 48 heures. Le pigeon n° 1 reçoit $1/4$ de centimètre cube. Le pigeon n° 2 reçoit $3/4$ de centimètre cube. Le 6 décembre, les pigeons sont en boule et ne mangent pas. Le 7 décembre, le pigeon n° 2 est trouvé mort le matin. A l'autopsie, œdème gélatineux sous-cutané, gonflement du muscle inoculé et teinte jaune des fibres, dilatation des vaisseaux de la peau. Sang fluide; pas de lésions apparentes des organes. Le sang du cœur estensemencé: il ne donne pas de culture. On trouve quelques rares bacilles, à l'examen microscopique et après coloration, dans l'œdème; on n'en voit pas dans les organes.

Le 7 décembre, le pigeon I paraît aller mieux. Le 8 décembre, il mange bien et revient à la santé les jours suivants.

EXPÉRIENCE 2. — Le 4 décembre 1887, on inocule 3 lapins, sous la peau du ventre, avec une 13^e culture de diphthérie dans du bouillon de veau; la culture est âgée de 30 heures. Le lapin n° I reçoit 1 centimètre cube. Le lapin n° II, en reçoit 2. Le lapin n° III reçoit 4 centimètres cubes.

Le 5 décembre, tous les lapins ont un œdème assez étendu au point d'inoculation. Ils mangent de bon appétit.

Le 7 décembre, le lapin n° III a le poil hérissé et ne mange pas; les autres lapins vont bien.

Le 8 décembre, le lapin n° III est trouvé mort.

Autopsie: Œdème étendu et tissu induré avec piqueté hémorrhagique au lieu d'inoculation. Congestion intense du grand épiploon qui porte un grand nombre de petites hémorrhagies. Foie jaune. Pas d'épanchement pleurétique. Poumons sains, capsules surrénales congestionnées. Les reins paraissent sains. A l'examen microscopique, quelques très rares bacilles dans l'œdème. On n'en trouve aucun dans le sang ni dans les organes qui, semés, ne donnent pas de culture.

Le lapin II meurt le 9 décembre. *Autopsie*: Œdème considérable au point d'inoculation. Nécrose commençante de la peau, gonflement des ganglions des aines. Pas de lésions apparentes des organes internes. Au microscope, on ne trouve aucun bacille dans l'œdème, ni dans les organes. Le lapin I est très malade le 9 et le 10 décembre; le 12, il se remet, une escharre se forme au point d'inoculation.

2^o INJECTION INTRA-VEINEUSE DE CULTURES DU BACILLE DE LA DIPHTHÉRIE SUR LES LAPINS.

EXPÉRIENCE 3. — Le 5 mars 1888, on injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin, une 6^e culture sur sérum (du cas V), vieille de 20 heures et délayée dans du bouillon stérilisé. Le 7 mars, le lapin mange peu. Le 8 mars, il paraît malade; son poil est hérissé, il ne mange pas. Il est trouvé mort, le 9 au matin. A l'autopsie, on ne trouve aucune lésion, si ce n'est de la dilatation des vaisseaux. La rate estensemencée sur sérum, elle ne donne pas de culture.

EXPÉRIENCE 4. — Le 15 mars 1888, on injecte dans les veines de deux lapins A et B, un centimètre cube d'une 3^e culture sur sérum (cas VI) délayée dans du bouillon stérilisé.

Le 16 mars, les lapins n'ont rien mangé; le lapin A meurt dans l'après-midi, 22 heures après l'inoculation. A l'autopsie, on trouve une dilatation générale des vaisseaux, un peu d'épanchement sanglant dans le péritoine. Le foie est jaunâtre et très friable. Les reins très congestionnés ont une teinte presque noire. Le sang est mal coagulé. Les poumons sont sains. Le lapin B meurt le 17 mars dans la matinée; à l'autopsie, on trouve les mêmes lésions que chez le lapin précédent.

EXPÉRIENCE 5. — Le 16 mars 1888, on inocule, dans les veines de l'oreille, deux lapins A et B, avec une 2^e culture sur sérum (cas VII) délayée dans du bouillon stérilisé.

Le 17 mars, les deux lapins sont malades.

Le 19 mars, le lapin A meurt dans la matinée. On trouve, à l'autopsie, que le foie est jaune et friable; les reins ne sont pas congestionnés.

Le 20 mars, le lapin B est mort dans la nuit du 19 au 20. Même état du foie que chez le lapin A.

3^o PARALYSIES DIPHTHÉRIQUES EXPÉRIMENTALES.

1^o *Après l'inoculation du bacille dans la trachée.*

EXPÉRIENCE 6. — Le 10 juillet 1887, on frotte, avec un pinceau chargé d'une culture de bacille de la diphthérie sur sérum, l'arrière-gorge d'un pigeon après avoir exoré la muqueuse en divers points avec un fil de platine.

Le 13 juillet, le pigeon est triste et ne mange pas; il a dans le pharynx de petites fausses membranes grisâtres; elles s'étendent les jours suivants et l'animal paraît malade.

Le 17 juillet, les fausses membranes ont disparu presque complètement.

Le 19 juillet, le pigeon se remet à bien manger. Dans les premiers jours d'août, le pigeon, qui est très maigre, se tient presque toujours couché; quand on le force à se relever il se tient les jambes écartées; on peut le sortir de sa cage et le laisser en liberté sans qu'il cherche à fuir; il tombe sur le bec si on l'oblige à marcher. Lui qui, les jours précédents, se défendait à coups d'aile quand on*approchait la main, a maintenant les ailes un peu pendantes et inertes. Mis sur le dos, il ne peut se relever. Il mange cependant assez bien. Vers le 8 août, la faiblesse paraît plus grande, le pigeon ne se lève plus, il picore couché. Le 22 août, on le trouve mort. A l'autopsie, on ne trouve aucune lésion des articulations, ni de la moelle, ni du cerveau. La maigreur est très grande.

EXPÉRIENCE 7. — Le 4 décembre 1887, on trachéotomise deux lapins A et B, et on leur passe un fil de platine dans la trachée à plusieurs reprises, puis on fait tomber dans la trachée quelques gouttes d'une culture de diphthérie dans du bouillon de veau (13^e culture).

Le 5 décembre, les lapins mangent bien. Le soir, le lapin B est essoufflé; sa respiration devient bruyante le lendemain, et le 8 décembre on le trouve

mort. L'autopsie montre une superbe diphthérie de la trachée avec œdème du cou et gonflement des ganglions.

Le lapin A paraît peu malade jusqu'au 8 décembre; où sa respiration devient bruyante et très gênée; le soir, le bruit de sa gorge est très fort: on dirait un bruit de drapeau. Il se meut cependant aisément et mange un peu. Le 9 décembre la respiration est silencieuse. Le soir, un peu de dyspnée. Le 10 décembre, on remarque qu'il a de la paralysie des pattes de derrière, qui ne peuvent plus se détendre quand il marche, ce qui lui donne une démarche tout à fait particulière. Dans la journée du 10 décembre, la paralysie devient de plus en plus forte, et elle s'étend aux membres supérieurs; il meurt dans la nuit du 10 au 11. A l'autopsie, on ne trouve plus de fausses membranes dans la trachée, la muqueuse est violette, les ganglions du cou œdémateux, le foie jaunâtre et friable.

2° Paralysies après injection du bacille de la diphthérie dans les veines.

EXPÉRIENCE 8. — Le 5 mars, on injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin, 1^{re} d'une 6^e culture sur sérum, délayée dans du bouillon stérilisé.

Le 10 mars, le lapin est paraplégique, ses pattes de derrière sont écartées du corps comme si les adducteurs ne fonctionnaient plus; lorsqu'on le couche sur le côté, il a beaucoup de peine à se relever, bien que les pattes antérieures soient très actives. Dans la journée, la paralysie du train de derrière devient complète, elle s'étend aux pattes antérieures et au cou. Le 11 mars, il est mort. A l'autopsie, on trouve le foie jaune. L'examen microscopique ne montre pas de bacilles dans le sang, qui contient beaucoup de leucocytes.

EXPÉRIENCE 9. — Le 27 avril 1888, on injecte dans les veines d'un lapin 1^{re} d'une culture de diphthérie dans le bouillon de veau et faite dans le vide. Cette culture est âgée de 12 jours.

Le 1^{er} mai, le lapin est paraplégique, il meut les pattes de derrière l'une après l'autre et sans pouvoir les détacher du sol. Cet état persiste jusqu'au 5 mai où la paralysie devient complète; les pattes antérieures seules sont capables de se mouvoir, puis elles se paralysent aussi, et l'animal succombe le 10 mai, sans que l'on trouve de lésions à l'autopsie.

EXPÉRIENCE 10. — Le 27 avril 1888, un lapin reçoit dans les veines 1^{re} de culture de diphthérie dans le bouillon de veau et faite à l'air. Cette culture est âgée de 12 jours.

Le 3 mai, le lapin est paraplégique. Il meurt dans la nuit du 3 au 4 mai.

EXPÉRIENCE 11. — Le 1^{er} novembre 1888, on injecte dans les veines de deux lapins A et B, 1^{re} d'une 15^e culture dans du bouillon de veau (cas VIII). Cette culture est vieille de 24 heures. Le 3 novembre, le lapin A est paraplégique; dans la journée, la paralysie s'étend à tout le corps, le lapin ne peut plus soutenir sa tête. Le 4 novembre, il est tout à fait inerte, les mouvements respiratoires sont seuls conservés. Il meurt dans la soirée. — Le lapin B est bien portant jusqu'au 4 novembre. Le 5 novembre, il est paraplégique. Le

6 novembre, la paralysie progresse rapidement, et la mort survient subitement dans la soirée.

EXPÉRIENCE 12. — Le 13 novembre 1888, un lapin reçoit dans les veines 1^{re} d'une 3^e culture de diphthérie dans le bouillon de veau (cas XI). Le 15 novembre, on note un début très net de paraplégie qui s'accroît le 16 et le 17. Le 18 novembre, le lapin meurt très subitement.

EXPÉRIENCE 13. — Le 13 novembre 1888, on injecte dans les veines d'un lapin, 1^{re} d'une culture âgée de 24 heures et faite dans le bouillon de veau.

Le 22 novembre, le lapin montre de la parésie dans les pattes de derrière. Le 25 novembre, la paraplégie est complète. Le même état persiste jusqu'au 28 novembre, puis les pattes antérieures se paralysent et la mort survient le 29 novembre.

40 PARALYSIES DIPHTHÉRIQUES PRODUITES PAR LES MATIÈRES SOLUBLES. CULTURES FILTRÉES SUR PORCELAINE.

EXPÉRIENCE 14. — Le 1^{er} mars 1888, on injecte dans la cavité péritonéale d'un cobaye, 35^{cc} d'une culture de diphthérie dans le bouillon de veau, âgée de 4 jours, et filtrée sur porcelaine; la réaction du liquide filtré est légèrement acide.

Le 2 mars, le cobaye est bien portant.

Le 3 mars, le cobaye paraît malade, il se tient immobile dans sa cage. Le 4 mars, il a les flancs rentrés, le poil hérissé; on constate un suintement sanguinolent par l'urèthre. Le 5 mars, le cobaye est très faible, a du tremblement et meurt à une heure après-midi. — *Autopsie* : Gros ganglions inguinaux et axillaires, congestion des parois abdominales, de l'intestin, des capsules surrénales et des reins. Il n'y a pas de pleurésie. Les ensemencements faits avec le sang et la pulpe des divers organes sont restés stériles.

EXPÉRIENCE 15. — Le 2 mars 1888, on injecte dans la cavité abdominale d'un cobaye 35^{cc} d'une culture dans bouillon de veau, vieille de 7 jours et filtrée sur porcelaine.

Le 3 mars, le cobaye va bien.

Le 4 mars, les flancs du cobaye sont rentrés, le poil hérissé.

Le 5 mars, le cobaye est très faible, n'a plus de voix. Il meurt le 6 mars au matin. *Autopsie* : Les ganglions inguinaux et axillaires sont congestionnés. La congestion des organes abdominaux, intestin, capsules surrénales, reins est intense; il y a un peu de sang dans le péritoine. Les plèvres contiennent un épanchement séreux abondant; ni le sang, ni les organes ensemencés ne donnent de culture.

EXPÉRIENCE 16. — Le liquide filtré de l'expérience précédente est injecté, le 5 mars 1888, dans les veines de deux lapins A et B. Les deux animaux restent en parfaite santé jusqu'au 9 mars. Ce jour on remarque que A est paraplégique, la paralysie s'étend rapidement, et bientôt il ne peut

plus relever la tête. Il meurt dans l'après-midi. L'autopsie montre de la congestion des organes abdominaux, une petite hémorragie à la base du poulmon.

Le lapin B commence à être paralysé du train de derrière dans l'après-midi du 9 mars. Il tient les jambes écartées et se meut difficilement. Le 10 mars, il y a une paralysie manifeste des muscles extenseurs des pattes de derrière et des pattes de devant. Le 11 mars, le lapin a la voix rauque, mais la marche est plus facile. Le 12 mars la paralysie augmente ; entre onze heures et minuit elle fait des progrès rapides et immobilise complètement le corps. Le 13 mars l'animal est inerte ; il meurt dans la soirée. A l'autopsie on trouve que la moelle épinière est ramollie ; la vessie est distendue, l'urine ne contient ni sucre ni albumine.

EXPÉRIENCE 17. — Le 7 mars 1888, on introduit dans la cavité péritonéale de deux cobayes A et B, 35° du liquide filtré de l'expérience 14. Le 9 mars ils vont très bien. Le 10 mars ils ont le poil hérissé et un suintement de liquide par l'urèthre. Le 11 mars, le cobaye B est très malade. Le cobaye A paraît aller mieux qu'hier. Le 12 mars le cobaye B est mort. *Autopsie* : Gros ganglions très congestionnés aux aisselles, aux aines ; congestion intense des reins et des capsules surrénales. Pleurésie double. Sang noir et fluide. Rien aux poulmons.

12 mars. — Le cobaye A est dyspnéique, il respire uniquement avec le diaphragme, les côtes ne se soulèvent plus ; il est cependant assez vif ; si on le force à courir, l'oppression devient si intense qu'il ne peut bientôt plus avancer et qu'il tombe. Cet état persiste encore le 17 mars. Le 22, la respiration paraît meilleure. Le 1^{er} avril, la dyspnée est encore très marquée, il y a aussi de la paraplégie. Le 14 mai, le cobaye, qui a beaucoup engraisé, n'a plus de dyspnée, il a toujours un peu de faiblesse du train de derrière. Le 17 mai on le considère comme tout à fait guéri et on l'inocule sous la peau avec une culture de diphthérie sur sérum en même temps qu'un cobaye neuf. Le cobaye témoin meurt dans la nuit du 18 au 19, le cobaye B résiste jusqu'au 23 mai, jour où il meurt avec les lésions congestives ordinaires et avec de la pleurésie double.

EXPÉRIENCE 18. — Le 21 mars deux cobayes *a* et *b* reçoivent 35° d'une culture filtrée sur porcelaine et âgée de 7 jours (cas VI). Deux lapins A et B reçoivent la même dose dans les veines.

Le 31 mars le cobaye *a* meurt ; il est très amaigri, les reins portent des ecchymoses, les capsules surrénales sont augmentées de volume. Le cobaye *b* a de la dyspnée, il meurt le 3 avril avec les mêmes lésions que *a*.

Le 21 mars le lapin A est paralysé du train postérieur. Il meurt le 30 mars, avec une congestion intense des reins, du mésentère, et de petites hémorragies dans les poulmons. Le lapin B reste bien portant dans la suite.

EXPÉRIENCE 19. — Le 22 novembre 1888, on injecte à un cobaye dans le péritoine, et à un lapin dans les veines, 35° d'une culture filtrée (âgée de 4 jours), 5° culture dans bouillon (cas XI).

Le cobaye meurt le 24 novembre avec les lésions congestives ordinaires. Le lapin devient paraplégique le 27 novembre. Le 28 novembre la paralysie

s'étend à tous les membres. Le 30 novembre, il y a une amélioration dans l'état du lapin qui mange volontiers ce qui est à sa portée. Le 1^{er} décembre, le lapin, incapable de se mouvoir, mange bien ce qu'on met à portée de sa bouche. Dans la soirée, la paralysie devient absolue, et il meurt pendant la nuit dans l'attitude où on l'a laissé le soir. A l'autopsie on voit qu'il y avait une paralysie du rectum, qui ne se vidait plus. Sur une étendue de 12 centimètres à partir de l'anus, le rectum forme un boudin de deux centimètres d'épaisseur; sa paroi est violacée. L'intérieur est bourré de crottins qui n'ont pu être évacués. La vessie est pleine d'urine.

5° LE POISON DIPHTHÉRIQUE SE FORME DANS LES CULTURES FAITES DANS LE VIDE
COMME DANS LES CULTURES A L'AIR.

EXPÉRIENCE 20. — Le 15 avril 1888, on injecte dans le péritoine d'un cobaye *a* et dans les veines d'un lapin A 35^{cc} d'une culture filtrée, âgée de 15 jours et faite à l'air; comparativement, à un autre cobaye *b*, et à un autre lapin B, on introduit dans la cavité abdominale et dans les veines 33^{cc} d'une culture filtrée âgée de 15 jours et faite dans le vide.

Le 17 avril, le cobaye *b* meurt dans la journée et le lapin B dans la soirée. Autopsie du cobaye *b* : Ganglions inguinaux congestionnés, exsudat fibreux rosé dans le péritoine, formé d'un réseau de fibrine, de globules blancs et de quelques globules rouges, ne contenant aucun microbe. Les reins et les capsules surrénales sont gorgés de sang; il y a un petit caillot sanguin dans la vessie. Chez le lapin, on ne trouve que de la congestion des reins.

Le 17 avril, le cobaye *a* et le lapin A sont malades. Le cobaye rend de l'urine sanglante. Le lapin est très faible. Le cobaye *a* meurt dans la nuit du 17 au 18. Autopsie : Hémorragie du péritoine pariétal, hémorragie de la paroi du cœur, un peu d'épanchement dans les plèvres. Dilatation de tous les vaisseaux, et congestion intense des ganglions inguinaux des capsules surrénales. Le sang est noir et fluide.

Le lapin A meurt le 20 avril.

EXPÉRIENCE 21. — Le 27 avril, on répète l'expérience précédente avec une culture filtrée âgée de 12 jours et qui a été faite d'une part à l'air, de l'autre dans le vide.

Le cobaye *a* et le lapin A reçoivent 35^{cc} du liquide filtré de la culture à l'air dans le péritoine et dans les veines. Le cobaye *b* et le lapin B. reçoivent la culture dans le vide.

Le 3 mai, le cobaye *a*, meurt amaigri sans que l'on trouve de lésions à l'autopsie. Le lapin A est paraplégique dès le 3 mai, il meurt le 4 mai avec une congestion intense des reins.

Le cobaye *b* meurt le 3 mai avec lésions congestives ordinaires. A la même date, le lapin B devient paralysé des pattes de derrière. La paralysie persiste les jours suivants, puis va en diminuant; le 14 mai le lapin est maigre, mais la paralysie a presque disparu. Le 17 mai, le lapin est inoculé dans les veines avec un centimètre cube de culture de diphthérie en même temps qu'un lapin neuf. Celui-ci meurt le 20 mai, et le lapin B le 21 mai.

Les cultures anciennes ont une action toxique beaucoup plus intense que les cultures récentes.

EXPÉRIENCE 22. — Le 2 octobre 1888, on filtre sur porcelaine une 3^e culture dans bouillon de veau âgée de 23 jours. La réaction du liquide filtré est légèrement alcaline¹. On introduit 35^{cc} de ce liquide dans les veines d'un lapin. Le 3 décembre le lapin mange peu. Le 4 décembre il est chancelant, se tient à peine sur ses pattes et meurt à 8 heures du soir. Autopsie : L'intestin contient beaucoup de matières semi-liquides. Le foie est jaune et friable, petites hémorrhagies le long des vaisseaux du grand épiploon, congestion des reins.

EXPÉRIENCE 23. — Le 23 octobre, on injecte dans la cavité péritonéale d'un cobaye 30^{cc} d'une culture âgée de 42 jours². Le liquide filtré a une réaction alcaline. L'injection est faite à 10 heures du matin. Le cobaye est malade dès midi, il meurt dans la soirée en moins de 10 heures avec de la dyspnée. A l'autopsie, on trouve du liquide dans le péritoine, une congestion intense des reins et des capsules surrénales, un peu d'épanchement dans les plèvres.

EXPÉRIENCE 24. — Le 23 octobre, on injecte dans les veines d'un lapin 33^{cc} du liquide filtré de l'expérience précédente. L'opération est faite à 5 heures du soir. Dès 6 heures, le lapin se couche le ventre contre le sol de la cage. Il rend beaucoup d'excréments mous. Sa respiration devient anxieuse, il meurt à 10 heures du soir. A l'autopsie, on trouve que l'intestin est distendu par des liquides et des gaz. La mort est survenue en 5 heures.

EXPÉRIENCE 25. — Le 26 octobre 1888, à 2 h. 30 de l'après-midi, on injecte, dans les veines d'un lapin de plus de 3 kilogrammes, 35^{cc} du liquide filtré, préparé avec une culture de 42 jours. Aussitôt après l'opération l'animal mange et paraît très vif. A 6 heures, diarrhée profuse et accélération de la respiration, l'animal se couche le ventre appliqué sur le plancher de sa cage. Les muscles de la paroi abdominale paraissent relâchés, et l'abdomen semble flasque et volumineux. Le lapin change fréquemment de place et se couche aussitôt. Vers 9 heures, la respiration devient plus rapide, l'anxiété augmente. Il s'affaiblit rapidement, se meut avec difficulté et meurt à 10 h. 30, sans convulsions, après quelques hoquets, dans l'attitude où il se trouvait. La mort est survenue en 8 heures.

EXPÉRIENCE 26. — Le 24 octobre, un lapin reçoit à 3 heures de l'après-midi 35^{cc} de liquide filtré de l'expérience n° 23. A 5 heures, il a de l'accélération de la respiration, il se couche sur le ventre; puis il s'affaiblit. A

1. La culture est abondante et beaucoup de bacilles se colorent très bien. Un cobaye inoculé sous la peau avec le dépôt de cette culture meurt en moins de 30 heures avec les lésions ordinaires.

2. Les bacilles formant le dépôt de cette culture de 42 jours sont inoculés, après lavage à l'eau pure, pour enlever les produits solubles, à un lapin, dans les veines, et à un cobaye sous la peau. Le cobaye meurt en 2 jours le lapin en 4 jours, avec les lésions caractéristiques.

8 heures quelques hoquets, et mort sans convulsions, 5 heures après l'injection.

EXPÉRIENCE 27. — Le 24 octobre 1888, on dessèche dans le vide, à la température de 30°, 75° du liquide filtré de l'expérience n° 23. Le 25 novembre, le résidu est dissous dans 2^{cc} d'eau distillée.

On injecte 4^{cc} de cette solution concentrée à un lapin, dans les veines (cette quantité correspond à 35^{cc} environ de liquide).

Un cobaye reçoit sous la peau 4/2^{cc} (qui correspond à 47^{cc} de liquide filtré).

Une souris reçoit sous la peau du dos 2/5 de centimètre cube (qui correspondent à 14^{cc} de liquide filtré).

Un chardonneret reçoit dans le muscle pectoral 4/5 de centimètre cube (qui correspond à 7^{cc} de liquide filtré).

Le petit oiseau meurt en 7 heures. La souris en 9 heures. Le lapin en moins de 12 heures. Le cobaye en 23 heures.

EXPÉRIENCE 28. — Le 26 octobre, on inocule sous la peau de 6 cobayes un peu du liquide filtré de l'expérience n° 23.

Les cobayes 1, 2, 3, reçoivent 1/3 de centimètre cube.

Le cobaye 4, 2/5 de centimètre cube.

Le cobaye 5, 3/5 de centimètre cube.

Le cobaye 6, 1 centimètre cube.

Le 27. — Le cobaye 6 est très malade; tous les autres ont peu mangé. Le cobaye 5 est très hérisé et peu vif. Le cobaye 6 meurt au bout de 28 heures, après avoir été très dyspnéique. Au point d'injection on trouve de l'œdème dans un tissu induré et criblé de taches hémorrhagiques; les capsules surrénales sont congestionnées; les plèvres contiennent un épanchement séreux. Ce cobaye pesait 350 grammes.

Le cobaye 5 meurt après 30 heures. Il présente des lésions identiques au précédent : œdème, congestion des organes, pleurésie double. Il pesait 230 grammes.

28 octobre. — Le cobaye 4 est trouvé mort le matin. Mêmes lésions que les précédents : œdème, congestion des organes, pleurésie double.

Les cobayes 1, 2, 3, sont très malades, leur attitude est tout à fait semblable à celles des cobayes inoculés avec le virus vivant. Ils sont hérisés, serrés les uns contre les autres, et ont beaucoup de difficulté à respirer.

Le 29 octobre, les cobayes 1, 2, 3, sont de plus en plus dyspnéiques. Le n° 1 est complètement paralysé, il meurt subitement à 9 h. 30. Le n° 2 meurt à 3 h. 20; le n° 3 à 4 h. 30. Tous ont de l'œdème avec tissu induré et piqueté hémorrhagique au point d'injection, gonflement et congestion des ganglions. Congestion intense des reins et des capsules surrénales; pleurésie double, séreuse.

Quatre cobayes, qui ont reçu sous la peau 1/15 de centimètre cube du même liquide filtré, ont eu une escarre assez étendue au point d'injection et ont été malades pendant plusieurs jours, puis se sont rétablis.

EXPÉRIENCE 29. — Le 29 octobre 1888, on injecte à 3 lapins, sous la peau, du liquide filtré de l'expérience n° 23.

Le lapin 1 reçoit 1^{cc}, il pèse 2 kilog. 700.

Le lapin 2 reçoit 2^{cc}.

Le lapin 3 reçoit 4^{cc}.

Le 30 octobre, le lapin 1 est un peu triste, il a cependant bien mangé ; tous les autres vont bien. Tous ont un léger œdème au point de l'injection.

Le 31 octobre, le lapin 3 est trouvé mort. Sa cage est souillée par beaucoup d'excréments mous. Au point de l'injection, petit œdème diffus. Autour, dilatation des vaisseaux sous-cutanés ; ganglions des aines congestionnés. Liquide diarrhéique dans l'intestin. Quelques anses du petit intestin sont très vascularisées ; capsules surrénales congestionnées ; foie jaune et friable ; pas d'épanchement dans les plèvres ; poumons de belle apparence ; sang mal coagulé.

Le lapin 1 est vif. Le lapin 2 est triste ; à 5 heures 1/2 du soir le lapin 2 est très malade, il meurt à 9 heures du soir. A l'autopsie on trouve les mêmes lésions que chez le lapin 3, mais plus intenses. Il y a des ecchymoses le long des vaisseaux, dans le petit bassin et le grand épiploon. Le foie est jaune.

Le 1^{er} novembre, le lapin 1 meurt à 6 heures du soir avec les mêmes lésions à l'autopsie que les précédents.

EXPÉRIENCE 30. — Le 29 octobre, 2 chardonnerets reçoivent : le n° 1, 1/5 de centimètre cube, le n° 2, 2/5 de centimètre cube du liquide filtré de l'expérience 23. Les 2 oisillons meurent : le n° 1 en 6 heures, le n° 2 en moins de 5 heures après l'injection.

EXPÉRIENCE 31. — Le même liquide filtré est injecté dans le muscle pectoral droit de deux pigeons le 31 octobre.

Le n° 1 pèse 275 grammes. Il reçoit 3/5 de centimètre cube.

Le n° 2 pèse 270 grammes. Il reçoit 1/5 de centimètre cube.

Le 1^{er} novembre, les pigeons ne mangent pas ; le n° 1 est le plus malade.

Le 2 novembre le pigeon 1 meurt à 9 heures du matin. *Autopsie* : Œdème gélatineux sous la peau, teinte jaune des fibres du muscle qui a reçu l'injection. Sang mal coagulé. Pas d'autres lésions. Le pigeon 1 picore et paraît aller mieux.

Le 3 novembre le pigeon 2 meurt à 11 heures du soir. Il a commencé à devenir très malade vers 6 heures du soir ; pendant la journée il se tenait perché et picorait. La mort a été rapide et sans convulsions. Même lésions que le pigeon 1.

Le poison diphthéritique agit plus rapidement en injection intra-veineuse qu'en injection sous-cutanée.

EXPÉRIENCE 32. — Le 1^{er} novembre 1888, on injecte à deux lapins le liquide filtré de l'expérience 23.

Le n° 1 reçoit 4^{cc} sous les veines.

Le n° 2 reçoit 4^{cc} sous la peau.

Le 2 novembre, le lapin 1 est trouvé mort. *Autopsie* : Congestion intense des reins, des capsules surrénales, petites hémorrhagies le long des vais-

eaux du mésentère et de l'épiploon; foie jaune. Les plèvres contiennent quelques gouttes de liquide. Les poumons sont sains, le sang noir et fluide.

Le lapin 2 est vif, il a un œdème assez étendu au point d'injection, il mange peu.

Le 3 novembre, le lapin 2 ne mange pas, son poil est hérissé.

Le 4 novembre, on le trouve mort le matin. Les lésions que montre l'autopsie sont les mêmes que celles trouvées chez le lapin 1. Il y a un petit épanchement séreux dans les deux plèvres.

Résistance des souris et des rats au poison diphthéritique.

EXPÉRIENCE 33. — Le 23 octobre, une souris reçoit sous la peau du dos $\frac{1}{3}$ de centimètre cube et deux autres 2^{cc} du liquide filtré qui tue un cobaye de 350 grammes à la dose $\frac{1}{5}$ de centimètre cube injecté sous la peau, et un lapin de 2 kilog. 700 à la dose de 4^{cc} sous la peau. Elles restent bien portantes les jours suivants, les tissus ne se nécrosent pas au point d'inoculation.

EXPÉRIENCE 34. — Le 30 octobre, une souris reçoit sous la peau du dos 4^{cc} du liquide filtré de l'expérience précédente; elle reste bien portante.

Un jeune rat blanc et noir reçoit sous la peau du dos 2^{cc} du même liquide; il n'en éprouve aucun effet.

Le poison diphthéritique est modifié par la chaleur.

EXPÉRIENCE 35. — Le 26 octobre, on injecte dans les veines d'un lapin 35^{cc} du liquide filtré de l'expérience n° 23, après l'avoir chauffé pendant 20 minutes à 100°.

Ce lapin reste bien portant les jours suivants, tandis qu'un autre lapin, qui a reçu le même liquide non chauffé dans le sang, de la même façon, meurt en 8 heures.

EXPÉRIENCE 36. — Le 30 octobre, on injecte à un cobaye n° 1, sous la peau, 4^{cc} du liquide filtré, chauffé une heure à 58° à l'abri de l'air; à un cobaye n° 2, 2^{cc} du même liquide chauffé 2 heures à 58°; un cobaye n° 3 reçoit sous la peau $\frac{1}{5}$ de c. c. du liquide non chauffé et sert de témoin.

Le 7 novembre, le cobaye 3 est malade, il est hérissé et respire mal, il a de l'œdème au point d'injection.

Les cobayes 1 et 2 sont vifs, ils ont un peu d'œdème au point de l'injection.

Le 2 novembre, le cobaye 3 est très malade.

Le 3 novembre, le cobaye 3 est mort avec les lésions ordinaires; de plus les reins paraissent dégénérés. Les cobayes 1 et 2 vont bien.

Le 4 novembre, les cobayes 1 et 2 ont une petite escharre au point d'injection.

Le 5 novembre, le cobaye 1 est trouvé mort. Il est amaigri. Le petit intestin contient du liquide diarrhéique. On ne trouve pas d'autres lésions.

Le cobaye 2 reste en bonne santé dans la suite.

DE LA RECHERCHE DES MICROORGANISMES DANS LES ÉPANCHEMENTS PLEURAUX,

PAR MM. A. GILBERT ET G. LION.

Depuis que la pleurésie franche aiguë a été suspectée de tuberculose, différents travaux ont été entrepris, dans le but de déterminer la nature vraie d'une affection aussi fréquente et dont le pronostic intéresse à un si haut point le praticien.

Les données les plus précises que nous possédions nous ont été fournies par les cas de pleurésies suivies de mort subite, dans lesquels on a pu pratiquer un examen histologique complet des différents viscères et des plèvres. Mais les résultats positifs ainsi obtenus n'ont pas entraîné la conviction générale, et nombre de cliniciens se refusent à admettre encore aujourd'hui l'origine tuberculeuse des épanchements séro-fibrineux, dits primitifs ou *a frigore*, qui, sous l'influence d'un traitement approprié, semblent guérir d'une façon définitive.

On a espéré, pendant un moment, pouvoir étendre le champ des investigations à toutes les pleurésies, et on s'est cru à même de déceler dans les liquides de ponction la preuve de la spécificité ou de la non spécificité de la maladie.

MM. Gombault et Chauffard¹ les premiers, puis MM. Kelsch et Vaillard² ont essayé ces liquides en les inoculant aux cobayes. Les résultats ont été très inégaux, et, tandis que MM. Gombault et Chauffard tendent à admettre que chez ceux de leurs malades qui ont donné des liquides inactifs « la tuberculose était peu probable ou certainement absente », MM. Kelsch et Vaillard

1. Étude expérimentale sur la virulence tuberculeuse de certains épanchements de la plèvre et du péritoine. *Soc. méd. des hôpit.* 1884.

2. Recherches sur les lésions anatomo-pathologiques et la nature de la pleurésie. *Arch. de phys.*, 15 août 1886.

croient ne pas devoir attacher d'importance à leurs insuccès : « les inoculations stériles n'impliquent nullement l'absence de lésions spécifiques. Nos séries négatives contiennent, en effet, deux cas où le liquide inoculé a été recueilli à l'autopsie de deux sujets dont les plèvres étaient littéralement criblées de granulations ».

Devant ces faits contradictoires, il nous a semblé utile de reprendre, en appliquant dans toute leur rigueur les méthodes actuellement en usage, l'étude bactériologique des épanchements pleuraux.

La première chose à faire était de chercher le moyen de recueillir le liquide de ponction en qualité suffisante pour pratiquer largement lesensemencements, et cela sans y introduire de germes étrangers. Voici le dispositif que nous avons adopté :

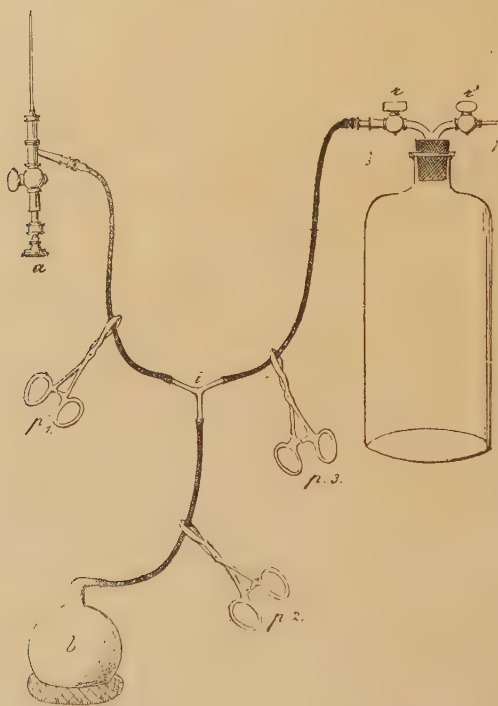
On remplace l'index en verre *i* (fig. 1) de l'appareil Potain par un tube en Y dont la troisième branche est reliée à l'aide d'un tube en caoutchouc à un ballon *b*. Avant d'adapter ce dernier à l'instrument, on effile son col de manière à pouvoir le fermer facilement sur la flamme d'une lampe à alcool, et on le stérilise au chauffeoir à 160°. Enfin on entoure le robinet et les jointures d'ouate destinée à filtrer l'air qui pourrait être aspiré pendant la ponction.

Le trocart, le tube qui unit le trocart au double robinet *r r'* et le ballon *b*, séparés du reste de l'appareil, sont enveloppés dans une double feuille de papier-filtre et portés à l'autoclave à 120° pendant 10 minutes.

Au sortir de l'autoclave, ils sont entourés d'une feuille de papier sec et stérilisé pour être transportés auprès du malade.

Au moment d'opérer, on dispose l'appareil comme à l'ordinaire ; mais avant de faire jouer la pompe, on place une pince à forcipressure en *p*₁, et on laisse le robinet *r* ouvert. On fait ainsi le vide dans le ballon *b* et dans la bouteille *c*. Le vide fait, on met la pince *p*₂, on fait la ponction et on enlève la pince *p*₁. Le liquide se précipite en *c*. Au moment que l'on juge convenable, on pose la pince *p*₃ et on retire la pince *p*₂. Le ballon *b* se remplit aussitôt. Souvent on doit faire le vide à plusieurs reprises pour remplir ce ballon. A cet effet, on replace la pince *p*₁, on enlève la pince *p*₃ puis on agit comme précédemment. La quan-

tité de liquide écoulé une fois suffisante, on met la pince p_2 et on continue la thoracenthèse dans la bouteille c . Le ballon b est détaché, son extrémité effilée est fermée à la lampe.



Cette manière de procéder donne un volume considérable de liquide, qui estensemencé largement, ou qui, réparti dans des matras Pasteur et des tubes à essai, peut servir de milieu de culture, soit liquide, soit solide après gélatinisation par la chaleur.

Nous avons eu soin, chaque fois que les épanchements contenaient des matières en suspension, de laisser reposer ces matières au fond des ballons, et de les recueillir pour les ensemen-
cer abondamment dans les matras et les tubes.

Nous avons recueilli ainsi le liquide de vingt épanchements de diverses natures, qui tous ont étéensemencés sur la gélose et dans le bouillon glycérimés et maintenus à l'étuve, à la température de 39-40°.

Ces 20 cas se répartissent comme il suit.

1. H..., 58 ans, *Hôtel-Dieu, Saint-Augustin*, n° 12, février 1887. Pleurésie aiguë séro-fibrineuse. — *Aucun développement.*

2. T..., 27 ans, *Hôtel-Dieu, Saint-Denis*, n° 3, avril 1887. Pleurésie aiguë séro-fibrineuse. — *Un microcoque.*

3. M..., 34 ans, *Pitié, Serres*, n° 33, septembre 1887. Pleurésie franche séro-fibrineuse. Père mort de tuberculose pulmonaire. — *Aucun développement.*

4. M..., 44 ans, *Pitié, Serres*, n° 36, janvier 1888. Pleurésie franche séro-fibrineuse. — *Aucun développement.*

5. M..., 57 ans, *Laënnec, Grisolle*, n° 8, février 1888. Pleurésie franche séro-fibrineuse. — *Aucun développement.*

6. H..., *Hôtel-Dieu*, 1888. Pleurésie aiguë séro-fibrineuse. *Aucun développement.*

7. V..., 48 ans, *Laënnec, Claude Bernard*, n° 1, mai 1888. Pleurésie aiguë séro-fibrineuse. — *Aucun développement.*

8. M..., 16 ans, *Laënnec, Grisolle*, n° 9, juin 1888. Pleurésie franche, séro-fibrineuse. *Un microcoque en chaînettes.*

9. P..., 61 ans, *Hôtel-Dieu, Saint-Denis*, n° 47, avril 1887. Épanchement pleural séro-hématique ancien. Mort. Autopsie. Examen histologique : Pas de tuberculose ni des poumons, ni des plèvres. — *Aucun développement.*

10. J..., 28 ans, *Laënnec, Grisolle*, n° 21, octobre 1888. Pleurésie insidieuse, épanchement séro-fibrineux. — *Aucun développement.*

11. L..., 37 ans, *Laënnec, Claude Bernard*, n° 20. Pleurésie insidieuse, épanchement séro-fibrineux. — *Aucun développement.*

12. V..., 29 ans, *Hôtel-Dieu, Saint-Denis*, n° 15. Pleurésie insidieuse. Épanchement séro-fibrineux très peu abondant. Respiration soufflante et quelques râles dans la fosse sous-épineuse du côté malade. — *Aucun développement.*

13. C..., 40 ans, *Hôtel-Dieu, Saint-Denis*, n° 13, novembre 1887. Père mort de la poitrine. Vénitien. Pleurésie séro-fibrineuse. — *Aucun développement.*

14. D..., 41 ans, *Saint-Antoine, Broussais*, n° 12, juillet 1888. Pleurésie droite guérie il y a 1 an. Pleurésie gauche insidieuse. Épanchement séro-fibrineux. — *Aucun développement.*

15. D..., 28 ans, *Pitié, juillet 1888* (du à l'obligeance de notre collègue et ami, M. le Dr Girode). Antécédents héréditaires. Phthisie aiguë pleurale et consécutivement péritonite tuberculeuse avec ascite. Signes de tuberculose au sommet du côté malade. Pas de micro-organismes ni dans le liquide pleural, ni dans le liquide péritonéal.

16. D..., 48 ans, *Pitié, Serres*, n° 12, février 1887. Pleurésie insidieuse post-traumatique, séro-fibrineuse. A l'autopsie, tuberculose des poumons, pleurésie double. — *Aucun développement.*

17. P..., 45 ans, *Pitié, Serres*, n° 29, octobre 1887. Pleurésie insidieuse, séro-fibrineuse. Tuberculose pulmonaire. Pas de tuberculose pleurale apparente. — *Aucun développement.*

18. S..., 25 ans, *Laënnec, Larochevoucauld*, n° 3, février 1888. Pleurésie purulente. — *Microcoque*.

19. D..., 50 ans, *Pitié, Serres*, n° 50, avril 1887. Pleurésie rhumatismale. — *Pas de micro-organismes*.

20. ..., *Hôtel-Dieu, Saint-Denis*, n° 48, mars 1887. Pleurésie rhumatismale. Autopsie. Dans le liquide de péricardite, le sang du cœur, le liquide pleural et la synovie : *Microcoque*.

Si nous considérons les 17 premiers cas de ce tableau, qui ont trait à des pleurésies séro-fibrineuses, nous voyons que dans tous ces cas, la recherche du bacille de la tuberculose est restée vaine. Deux fois seulement lesensemencements ont donné naissance à des cultures de microorganismes dont nous parlerons plus loin; les liquides qui les contenaient ont été portés pendant dix minutes à la température de 60°, comme le conseille M. Versin, pour séparer le bacille de Koch.

Nous avons eu sans aucun doute affaire, au moins dans un certain nombre de cas, à des pleurésies tuberculeuses. Sept fois, en effet, l'affection a présenté une marche insidieuse, une fois elle a revêtu la forme de phtisie aiguë pleurale avec envahissement consécutif du péritoine, et deux fois elle s'est accompagnée de tuberculose pulmonaire constatée à l'autopsie.

Ces essais de culture du germe tuberculeux ne sont pas restés seulement infructueux dans le cas d'épanchements pleuraux. Notre collègue et ami, M. Girode, a eu deux fois l'occasion d'ensemencer, et sans résultat, le liquide de péritonites tuberculeuses. Dans un premier cas (obs. 15 de notre tableau), il s'agissait d'une femme atteinte de tuberculose pleuro-pulmonaire et péritonéale; dans un second cas, on se trouvait en présence d'un homme ayant eu une pleurésie gauche quatre mois auparavant, entrant de nouveau à l'hôpital avec une pleurésie sèche du même côté et une péritonite tuberculeuse. A l'autopsie de ce dernier malade, on trouva une tuberculose généralisée aux poumons, aux plèvres, au péritoine, avec prédominance sur les séreuses.

Comment expliquer dans de telles conditions des insuccès aussi constants?

Le bacille de la tuberculose a besoin d'une certaine accoutumance pour se développer sur les milieux artificiels. Transporté de l'organisme d'un être vivant dans un bouillon ou sur

de la gélose glycinés, il ne donne une première culture que s'il a été largement ensemencé à l'aide de matière tuberculeuse bien divisée, et s'il se trouve dans un état de vitalité convenable et probablement en rapport avec une certaine phase de son développement.

Or, dans les épanchements pleuraux, les bacilles, s'ils existent, sont disséminés dans une grande masse de liquide et ne se rencontrent le plus souvent qu'en petit nombre, puisque exceptionnels sont les cas dans lesquels on a pu les découvrir à l'aide des matières colorantes et du microscope. De plus, ils ne doivent pas posséder les qualités vitales requises pour fournir un développement facile. Renfermés dans la cavité pleurale, ils vivent en effet au contact de l'épanchement, et cet épanchement constitue pour eux un mauvais milieu de culture. Il suffit pour le démontrer, d'ensemencer, même largement, du liquide de pleurésie recueilli dans des matras Pasteur, ou encore distribué dans des éprouvettes et gélatinisé par la chaleur, avec une culture bien vivace de bacilles tuberculeux : on n'observe, le plus souvent, qu'un développement insignifiant ou nul. Additionne-t-on le milieu de son poids de bouillon de veau glyciné, la scène change aussitôt et la prolifération se fait d'une façon luxuriante.

Les conditions qui doivent se trouver réunies pour permettre au bacille de Koch de se développer sur un terrain nouveau pour lui, ne sont plus nécessaires quand on le transporte directement d'un organisme vivant dans un autre. C'est ainsi que s'expliquent les résultats souvent positifs obtenus par les inoculations aux animaux. Ces résultats, nous l'avons déjà fait remarquer, ont été très inégaux, et tandis que MM. Gombault et Chauffard ont obtenu dix fois la tuberculose sur 19 cas expérimentés, MM. Kelsh et Vaillard ne l'ont obtenu qu'une fois sur dix.

Les épanchements de trois pleurésies suspectes (obs. 10, 11, 14), d'une pleurésie franchement tuberculeuse (obs. 15) et le liquide péritonéal du deuxième malade de M. Girode ont été essayés sur les cobayes. Toutes les fois ces essais ont été négatifs. Nous avons pourtant eu soin dans les trois premiers cas de laisser reposer le liquide recueilli par la thoracentèse jusqu'à ce que toutes les matières tenues en suspension se soient réunies

au fond du ballon, puis nous l'avions décanté, et nous avons injecté les couches inférieures chargées de dépôt à la dose de 2 ou 3 centimètres cubes dans le péritoine de cobayes.

Ces expériences tendent donc à prouver que si le bacille de la tuberculose se rencontre dans certains épanchements pleuraux, il ne se rencontre pas dans tous, et que même, il peut faire totalement défaut dans le liquide de pleurésies franchement tuberculeuses.

Ces faits sont parfaitement d'accord avec les recherches microscopiques de MM. Kelsch et Vaillard qui ont montré que, dans la pleurésie simple, les nodules tuberculeux s'entourent de capsules fibreuses et n'évoluent pas, en général, vers le ramollissement.

Mais si ces auteurs reconnaissent à la forme séreuse de l'affection une tendance à l'organisation fibreuse et à la cicatrisation, ils regardent au contraire la nécrose des fausses membranes tuberculeuses, leur ramollissement successif, comme la caractéristique des pleurésies purulentes. Sur quatre cas d'empyème inoculés aux cobayes, ils ont obtenu deux fois du tubercule. C'est probablement dans les faits de cette nature, quand la matière tuberculeuse caséifiée tombe en grande quantité dans la cavité pleurale, que lesensemencements devront donner des résultats positifs.

Dans le seul cas de pleurésie purulente que nous ayons observé, nous n'avons pas recherché le bacille de Koch, mais nous avons constaté la présence d'un microcoque, très petit, réuni en zooglées peu volumineuses, ne se développant pas à une température inférieure à 20 ou 22°, donnant dans le bouillon de veau des cultures à peine développées, constituées par une fine poussière, et sur la gélose glycinée des colonies de un ou deux millimètres de diamètre et d'une minceur extrême.

Nous avons déjà dit que deux de nos épanchements séro-fibrineux avaient donné des cultures pures de microcoques particuliers. Dans l'épanchement du n° 9 *Grisolle* (obs. 8) existait un microcoque assez petit, disposé en chaînes de 2, 3 ou 4 éléments, ne liquéfiant pas la gélatine, donnant à sa surface ou sur la gélose une couche blanche, épaisse, d'aspect vernissé, de consistance visqueuse. L'épanchement du n° 3 *Saint-Denis* (obs. 2) contenait également un microcoque, mais un microcoque très volumineux, en zooglées, et dont les cultures blanches et épaisses

s'étaient sur toute la surface de la gélose. Ajoutons que ces deux pleurésies ont guéri sans suppurer.

Des deux observations de pleurésie rhumatismale qui ferment la liste insérée plus haut (obs. 19 et 20), une seule, la dernière, nous a donné un liquide contenant des micro-organismes. Chez un homme mort de rhumatisme articulaire aigu compliqué de péricardite et de pleurésie double, les épanchements pleuraux, le sang du cœur gauche et la synovie du genou gauche renfermaient un microcoque en chaînettes contournées, irrégulières, constituées par des points assez petits. Ce microcoque cultivé au sortir de l'organisme dans du bouillon de veau s'était développé sous forme d'un fin nuage composé de petits grains arrondis. Ensemencé le lendemain et le surlendemain dans le même milieu, ainsi que sur la gélatine et sur la gélose, il n'a plus fourni aucun développement.

De même, dans deux autres cas de rhumatisme articulaire aigu, nous avons obtenu par culture, soit du sang pris à l'extrémité du doigt, soit de l'urine recueillie à l'émission avec toutes les précautions voulues, un microorganisme en chaînettes contournées, irrégulières, en tout semblable au précédent et dont il nous a été impossible de produire une deuxième génération.

DE L'ABSENCE DES MICROBES DANS LES TISSUS VÉGÉTAUX,

PAR M. A. DI VESTEA.

Au laboratoire de la clinique Cantani, à Naples.

Le *Bulletin médical* m'ayant appris les résultats de M. Galippe sur la présence des microbes dans la substance des végétaux, j'ai eu l'idée de contrôler ces expériences, en désaccord avec tout ce qu'on croyait savoir jusque-là, et j'ai commencé sur ce sujet un travail que la maladie m'a forcé d'interrompre. mais dont je crois bon d'ajouter les résultats à ceux que M. Fernbach a publiés dans le tome II de ces *Annales*.

Je me suis mis dans les mêmes conditions que M. Galippe, c'est-à-dire que j'ai opéré sur des plantes maraîchères cultivées dans les environs de Naples, sur des terrains bas où se réunissent les vidanges de la ville. Je me suis surtout servi des trognons d'une variété de laitue que nous nommons *laitue romaine*.

Pour faire des prises d'essai, je me suis servi, comme MM. Laurent et Fernbach, d'un emporte-pièce, mais il était en verre et présentait des dispositions particulières. Dans le tube à paroi mince qui servait d'emporte-pièce, pouvait glisser un autre tube à paroi épaisse, plus long que le premier, fermé à la ouate à son extrémité libre, et glissant dans un bouchon d'ouate à l'intérieur du premier tube. Le tout était chauffé à 150° après avoir été introduit à moitié dans un tube à essai, fermé par un tampon d'ouate. On coupe alors le végétal avec un couteau flambé, on enfonce dans la coupure fraîche l'extrémité tranchante du tube à paroi mince, qui emporte un cylindre du tissu végétal, et on replace l'emporte-pièce dans l'éprouvette protectrice. A l'aide du tube à paroi épaisse, on pousse dans le tube à essai le bouchon végétal, qu'on écrase et qu'on broie avec le même tube servant de pilon. On aspire ensuite, par son extrémité libre, une partie du liquide exprimé du tissu, et on s'en

sert pour ensemençer du bouillon de veau stérilisé, pendant que, d'un autre côté, on fait arriver avec pureté, dans l'éprouvette contenant les débris végétaux, un peu du même bouillon. On ferme ensuite à la ouate, et on a ainsi deux séries de cultures pour chaque essai. J'ai fait aussi des cultures dans le vide, en mettant le bouillon ensemençé dans des vases disposés pour cela.

De nombreuses expériences m'ont conduit aux conclusions suivantes :

1° Les cultures dans le vide ou à l'air, faites avec des plantes que j'avais recueillies moi-même ou qu'on apportait fraîches de la campagne au laboratoire, sont demeurées régulièrement stériles.

2° Si on abandonnait au préalable les mêmes végétaux à l'air pendant 24 heures et au-dessus, une nouvelle prise d'essai dans le trognon donnait très souvent des ensemençements féconds.

3° Enfin, chaque fois que j'ai opéré sur des végétaux *achetés au marché*, j'ai, comme M. Galippe, obtenu des cultures, qui chez moi étaient même toujours fécondes.

Ce dernier résultat s'explique, je crois, surtout par ce fait que les jardiniers et les marchands arrosent leur marchandise, pour lui conserver sa fraîcheur naturelle, avec de l'eau en général très chargée de microbes.

Mes expériences me semblent donc expliquer les résultats de M. Galippe, mais sont d'accord avec celles de M. Fernbach pour montrer qu'il n'y a pas là de dérogation à la loi de M. Pasteur, selon laquelle les tissus végétaux normaux sont impénétrables pour les microbes.

Je ne voudrais pourtant pas conclure, au point de vue hygiénique, qu'il ne faut pas se méfier de l'emploi des végétaux provenant de champs irrigués à l'eau d'égout. Il est clair que ces végétaux peuvent emporter avec eux des germes pathogènes déposés naturellement à leur surface, comme M. Pasteur l'a démontré pour le charbon, ou ayant pénétré accidentellement dans leur intérieur, par exemple avec les insectes souvent imperceptibles qui les rongent. Par conséquent l'hygiène aura toujours à conseiller, surtout en temps d'épidémie, l'usage de végétaux convenablement cuits.

REVUES ET ANALYSES

C. FRAENKEL. Action de l'acide carbonique sur la vitalité des microorganismes.
Zeitschr. f. Hyg., t. V, p. 332.

Il y a longtemps qu'on s'est préoccupé de rechercher l'action de divers gaz et surtout de l'acide carbonique sur la vitalité des microbes. Mais on ne peut pas dire que la question ait beaucoup progressé. Il en a été pour elle comme pour celle de l'action de la chaleur ou des antiseptiques : plus on l'a étudiée, plus on a reconnu qu'elle était complexe, et devait se diviser en une série de questions particulières, dont chacune demandait une étude et avait chance de recevoir une solution spéciale. Rien ne prouve, en effet, que l'action de l'acide carbonique sur un même microbe soit indépendante de son âge, de son milieu de culture, de ses conditions héréditaires, de la température, etc. Les expériences de M. Fraenkel ont le mérite d'être faites dans des conditions déterminées, pour lesquelles seulement elles sont probantes. Des microbes divers étant soumis ensemble, dans un milieu à la gélatine peptone, et dans les mêmes conditions, à l'action d'un même courant d'acide carbonique, on cherche ceux qui poussent en présence de ce gaz, ceux que l'acide carbonique arrête sans les tuer, ceux qu'il tue.

Dans une pareille question le procédé expérimental a de l'importance. Nombreux sont les travaux dans lesquels on se contentait innocemment, quand on voulait étudier l'action de l'acide carbonique sur des microbes, de remplir de ce gaz une cloche qui contenait la culture, ou le flacon dans laquelle elle était faite, sans se préoccuper de savoir si on avait totalement éliminé l'air de la cloche ou celui du liquide nutritif. M. Fraenkel est plus sévère, et nous avons donné dans un article précédent (voir ces *Annales*, t. II, p. 333) l'indication de son mode opératoire. Après avoirensemencé la gélatine nutritive, il la répartit en couche à la surface du tube à essai, suivant la méthode d'Esmarch, et fait passer dans le tube, au moyen de deux tubes recourbés, un courant d'acide carbonique qui dure tout le temps du séjour des tubes à l'étuve. Les résultats enregistrés, il remplace par de l'air le gaz des tubes où rien n'a poussé, et distingue ainsi ceux où les germes étaient absolument morts de ceux où ils n'étaient qu'endormis. Il pousse même le scrupule jusqu'à se méfier de la pénétration de l'acide carbonique dans les profondeurs de la couche de gélatine, pourtant très mince, exposée à son action, et il exécute à la suite une autre série d'expériences dans lesquelles il fait barboter le gaz dans la gélatine

liquéfiée. Il ferme alors hermétiquement le tube, disposé pour cela comme on le verra dans l'article cité, refroidit la gélatine qui a été ensemencée à l'avance, et la répartit en rouleau sur les parois du tube.

Comme on pouvait le prévoir, par les faits isolés que possédait déjà la science, tous les cas sont réalisés dans l'action de l'acide carbonique sur les germes des microbes.

« Un nombre limité de microbes peut se développer aussi bien et à très peu près aussi vite dans un courant d'acide carbonique que dans l'air ; tels sont le bacille du typhus abdominal, les bacilles d'Emmerich et de Brieger, le pneumococcus de Friedlaender, le bacille de la fermentation lactique de Hueppe, et de la levure authentique.

« Beaucoup d'autres sont en état de pousser dans l'acide carbonique, mais avec plus ou moins de difficulté et plus ou moins de retard... ; tels sont le *M. prodigiosus*, le *Bacillus indicus*, le *Proteus vulgaris*, le *Bacillus phosphorescens*.

« D'autres ne peuvent triompher de la résistance que leur oppose l'acide carbonique que si on les expose à haute température : tels sont le *Mic. tetragenus*, qui ne subit, à la température ordinaire, qu'un développement à peine sensible ; les bactéries du choléra des poules, de la peste porcine, de la septicémie des lapins, du rouget, de la septicémie des souris, le *Streptococcus pyogenes* et celui de l'érysipèle, enfin les *Staphyl. aureus* et *albus*. »

Remarquons en passant que presque tous ces microbes sont pathogènes, habitués à vivre, par conséquent, à des températures voisines de celle du corps des animaux, et dans des milieux où il y a de l'oxygène libre, ou du moins faiblement combiné, et saisissable pour la majorité de ces microbes, sinon pour tous. Il est intéressant de constater que la suppression de cet oxygène ne les empêche pas de se développer, quand on leur laisse par ailleurs leurs conditions de température.

« Enfin, continue M. Fraenkel, pour tous les autres microbes, c'est-à-dire pour le plus grand nombre des espèces saprophytiques et pathogènes, en particulier pour les bacilles du charbon et du choléra asiatique, l'acide carbonique amène un arrêt absolu de développement. »

Ici la question se complique un peu, car il y a à se demander si cet arrêt de développement est définitif ou momentané. On peut le voir assez facilement en ramenant de l'air dans le tube, à la place de l'acide carbonique. On trouve alors que si quelques espèces ne poussent plus, et se montrent définitivement mortes, d'autres se développent, et avaient résisté sans en mourir à l'action de l'acide carbonique. Mais le nombre des colonies semble toujours beaucoup plus faible que celui des germes ensemencés, et en cherchant, en effet, par la méthode des plaques de gélatine, ce que devient le nombre de germes dans une culture parcourue par un courant continu d'acide carbonique, M. Fraenkel a vu que ce gaz tuait toujours un nombre plus ou moins grand de germes.

« La moins sensible des espèces étudiées a été le bacille de Finkler, qui après 8 à 10 jours passés dans l'acide carbonique renfermait encore beaucoup de germes vivants. Les bacilles du charbon donnaient des colonies

de moins en moins nombreuses, mais on ne les a pas vus mourir complètement. Le *Staphyl. aureus* se comporte de même, mais la diminution du nombre des germes y est un peu plus rapide. Les bacilles du choléra périssent vite et presque en totalité dans l'acide carbonique; quelques individus ont pourtant persisté jusqu'à la fin des recherches. Le bacille de Deneke périt d'ordinaire au bout de 3 à 4 jours, et ce n'est qu'exceptionnellement qu'il dépasse ces limites. »

Il y a dans ces résultats un fait curieux et que M. Fraenkel laisse inexplicé, c'est la persistance de la vie chez quelques individus d'une espèce dont tous les autres ont rapidement péri sous l'influence de l'acide carbonique, et cela avec des espèces chez lesquelles on ne connaît ni spores, ni rien qui y ressemble. Mais il y a un autre point qui mériterait aussi d'être étudié de plus près, et au sujet duquel on aurait aimé à connaître l'opinion raisonnée de M. Fraenkel, c'est la nature de l'action exercée par l'acide carbonique.

Agit-il uniquement comme moyen d'élimination de l'oxygène ou a-t-il sur les microbes une action propre, antiseptique ou toxique; ce qui revient à dire, pour faire sortir du vague la question, et la poser de suite sur le terrain expérimental : l'acide carbonique pourrait-il être remplacé, dans les expériences de M. Fraenkel, par un autre gaz inerte, tel que l'hydrogène ou l'azote, ou encore par le vide? Ou bien, la substitution de l'azote à l'acide carbonique changerait-elle les résultats?

M. Fraenkel croit que l'action de l'acide carbonique sur les cultures de bactéries ne se résume pas seulement en une élimination de l'oxygène, et il se base pour cela, d'abord sur un argument tiré d'une classification de Liborius à laquelle nous ne pouvons ajouter confiance (V. ces *Annales*, t. 1, p. 341), ensuite sur deux séries d'expériences dans lesquelles deux microbes anaérobies, celui du charbon symptomatique et celui de l'œdème malin (vibron septique de M. Pasteur), n'ont pas poussé dans l'acide carbonique, tandis qu'ils se développent dans l'hydrogène.

Il faut accepter ce résultat, si l'expérience le fournit, s'il n'y a pas eu de causes d'erreur dans l'expérience de Fraenkel, et si l'hydrogène qu'il avait enfermé dans son tube à essais, fermé par un bouchon de caoutchouc paraffiné, a consenti à y rester pendant la durée de l'expérience, et n'a pas donné lieu à une faible rentrée d'oxygène, peut-être suffisante à des êtres qui ne sont pas absolument anaérobies, mais peuvent se développer dans un milieu faiblement aéré. J'incline, pour ma part, à accepter la conclusion de M. Fraenkel, qui est en parfait accord avec ce que l'on sait de l'action de l'acide carbonique sur d'autres cellules végétales, mais je suis un peu surpris de voir que cette action se soit manifestée surtout, ou ait été étudiée de préférence, sur des cellules déjà très anaérobies, c'est-à-dire habituées au contact de doses considérables d'acide carbonique. Il me semble que si ce gaz a une action, il devrait surtout la manifester sur des cellules aérobies, et qu'il y aurait par exemple intérêt à chercher ce que donneraient des cultures comparatives de ces êtres dans des mélanges variés d'oxygène avec de l'azote ou de l'acide carbonique. C'est un sujet d'études tout neuf, que quelque savant voudra peut-être entreprendre.

Dx.

CORNET. Sur la manière d'être des bacilles de la tuberculose dans l'organisme animal sous l'influence de substance entravant leur développement. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. V, 1888, p. 98. — La distribution des bacilles tuberculeux en dehors du corps. *Id.*, p. 191.

Dans deux articles très intéressants, M. Cornet expose les résultats de ses expériences, faites à l'Institut de M. Koch à Berlin, au sujet de l'influence de différents agents antiseptiques sur les bacilles tuberculeux contenus dans le corps des animaux et au sujet de la distribution de ces bacilles en dehors de l'organisme.

Pour résoudre la première question, M. Cornet inocule les cultures tuberculeuses à de petits animaux (surtout à des cobayes) et les traite ensuite par des doses maxima de différentes substances considérées comme des remèdes plus ou moins efficaces contre la tuberculose : tannin, acétate de plomb, suc d'ail, pinguin (alantol et acide *alantique*), sulfure d'hydrogène, menthol, sublimé mélangé avec l'acide hydrochlorique, créoline et créosote. Dans toutes les expériences, le traitement le plus intensif, à l'aide de ces différentes substances, n'a donné que des résultats absolument négatifs, en ce sens que les bacilles continuaient à se développer chez les animaux traités comme chez les animaux de contrôle, qui n'étaient soumis à aucun traitement.

Outre l'action de ces différents médicaments, M. Cornet étudia encore l'influence de l'altitude sur la marche de la tuberculose. Il inocula dans ce but douze cobayes, dont six furent transportés à Davos, tandis que six autres furent conservés à Berlin. Les deux groupes d'animaux manifestèrent absolument les mêmes phénomènes de tuberculose, et la mort survint presque simultanément chez les uns et les autres.

M. Cornet est loin d'étendre ces résultats des cobayes à l'homme, bien qu'il passe facilement de l'un à l'autre, quand il s'agit de calculer ce que devraient être pour l'homme les doses de médicaments, en partant des doses restées sans action sur les cobayes. Il ne faut pas oublier, en effet, que les bacilles de la tuberculose peuvent se comporter envers les désinfectants d'une manière bien différente, suivant le milieu de culture de ces microbes. Si l'organisme de l'homme est par lui-même moins favorable aux bacilles que celui des cobayes, s'il devient le siège de quelque influence tendant à affaiblir les bactéries, il est évident que pour tuer ces bacilles affaiblis il faudra une moindre quantité d'antiseptiques que pour les bacilles plus vigoureux des cobayes. Il se produirait là quelque chose d'analogue à l'influence d'une même dose d'antiseptiques sur le virus et les vaccins charbonneux. M. Cornet admet, du reste, lui-même l'action favorable de la créosote sur les phthisiques, quoiqu'il l'attribue, non à une influence directe sur les bacilles, mais uniquement à ce que la créosote diminue l'abondance de la sécrétion.

Dans son second mémoire, M. Cornet expose ses nombreuses expériences sur la distribution des bacilles de la tuberculose en dehors de l'organisme.

Pour obtenir des résultats précis, il recueillait la poussière de différentes localités et l'introduisait dans la cavité abdominale des cobayes. La conclusion générale de M. Cornet est que le virus tuberculeux, loin d'être ubiquitaire comme on le prétend souvent, est réparti d'après des règles fixes. Le plus souvent il a pu être retrouvé dans la poussière des habitations des phtisiques, et notamment de ceux qui crachaient sur le plancher ou dans des mouchoirs. Sur 21 salles d'hôpitaux contenant des phtisiques, 15 ont présenté le virus tuberculeux. Il a été retrouvé aussi dans trois salles d'aliénés, dans lesquelles séjournaient des malades atteints par la phtisie. Un résultat positif a été encore obtenu par M. Cornet dans la pièce de l'Institut hygiénique, qui servait pour ses expériences d'inhalation des matières tuberculeuses.

Des recherches nombreuses pratiquées par le même expérimentateur avec la poussière de deux prisons cellulaires, de deux *polycliniques*, d'une salle d'inhalation pour les poitrinaires, dans un établissement sanitaire contenant des malades du lupus, la poussière d'un orphelinat avec beaucoup d'enfants scrofuleux, celle de l'Institut pathologique, de trois salles chirurgicales et de plusieurs rues à Berlin, ont toujours donné des résultats absolument négatifs.

Après avoir ainsi établi que le virus tuberculeux, loin d'être uniformément réparti partout, se retrouve surtout dans le voisinage des phtisiques, M. Cornet cherche à utiliser ce résultat général pour résoudre la grande question de la prédisposition tuberculeuse. Il croit possible de réfuter toute cette théorie de la prédisposition, et de faire de tout développement de la phtisie une pure affaire de contagion. Quant aux cas nombreux où des personnes, mises souvent en contact avec le virus tuberculeux, ne prennent pas la maladie, ce sont pour M. Cornet de simples « éventualités ». Pour justifier sa théorie, il se rapporte à des faits nombreux observés sur les petits mammifères. « Ainsi les cobayes, quoique très peu sujets à acquérir spontanément la tuberculose et pour cette raison beaucoup moins *disposés* que l'homme, prennent pourtant sûrement cette maladie, à la suite de chaque inoculation ou de chaque inhalation du virus. » (Second mémoire, p. 196.) M. Cornet, en interprétant ce fait bien connu par beaucoup d'expérimentateurs, oublie que cette constante réceptivité pour le virus tuberculeux constitue une propriété spéciale des cobayes. Les autres espèces de mammifères, même les lapins, sont loin d'être aussi bien *disposées*, et M. Cornet mentionne lui-même, à diverses reprises, que ces rongeurs « ne cèdent pas d'une manière absolue à une infection par le virus tuberculeux » (l. c., p. 196). Après une injection de ce virus sous la peau de trois lapins égaux d'apparence, il se développe, par exemple, chez l'un une tuberculose générale au bout de quelques semaines, chez un autre seulement après plusieurs mois¹, tandis que le troisième résiste définitivement à l'infection. C'est donc que les lapins ont une *prédisposition* différente pour la tuberculose.

1. M. Cornet mentionne lui-même, dans son premier mémoire (p. 105), un lapin mort le cinquième mois après une inhalation répétée du virus tuberculeux.

On ne peut admettre ici d'éventualité diverses au sujet de l'infection par le virus tuberculeux.

Il existe donc des espèces chez lesquelles la disposition individuelle est absolue et d'autres où elle est beaucoup moindre et en même temps fort variable. Il est évident que l'homme appartient à la dernière catégorie. Des faits d'une valeur générale, comme par exemple la rareté extraordinaire de la phthisie acquise à Madère par les Européens émigrés dans cette île, où le virus tuberculeux est tellement abondant (fait établi par feu le professeur *Langerhans*), et plusieurs autres exemples analogues (entre autre le célèbre fait du Brompton Hospital) ne peuvent être expliqués par de simples « éventualités », mais concordent parfaitement avec la prédisposition individuelle des tissus de l'organisme à acquérir la tuberculose.

A la fin de son mémoire M. *Cornet* énumère les mesures prophylactiques qu'on devrait accepter partout contre la propagation de la tuberculose. La première condition serait de ne jamais cracher sur le plancher ou dans les mouchoirs, mais dans des crachoirs, au fond desquelles on pourrait verser une mince goutte d'eau ordinaire. Les personnes phthisiques ne doivent pas embrasser des personnes bien portantes. Les verres et les cuillères employés par les malades ne doivent servir à d'autres personnes qu'après avoir été lavés avec de l'eau chaude. Le linge des phthisiques doit être lavé séparément, et notamment les mouchoirs et les chemises doivent être bouillis très soigneusement. Il serait désirable de les désinfecter pendant une heure à l'aide d'un appareil à vapeur. Il est nécessaire aussi de désinfecter les vêtements et d'autres objets qui appartenaient à des personnes mortes de la tuberculose. Les murs des appartements doivent être désinfectés avec la croûte de pain, d'après le procédé d'*Esmarch*.

M. *Cornet* propose des mesures analogues pour les familles, les écoles et les fabriques contre l'infection des personnes bien portantes par le virus tuberculeux. Après avoir constaté que le petit miroir du laryngoscope est souvent infecté dans le larynx des phthisiques, et se laisse difficilement désinfecter, M. *Cornet* propose de n'observer les malades qu'avec leur propre miroir.

E. METCHNIKOFF.

ERRATUM

A la page 506 de ce volume, ligne 4, dans l'article de M. Metchnikoff, lire *bactéries* au lieu de *bactéridies*.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE¹ DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — NOVEMBRE 1888

	A		B		C	
Morsures à la tête { simples.....	»	0	»	1	»	»
et à la figure { multiples....	»	1	»	3	»	»
Cautérisations efficaces.....	»	»	»	»	»	»
— inefficaces.....	»	»	1	»	»	»
Pas de cautérisation.....	1	»	3	»	»	»
Morsures aux mains { simples.....	»	2	»	26	»	2
multiples....	»	6	»	14	»	6
Cautérisations efficaces.....	1	»	2	»	1	»
— inefficaces.....	1	»	13	»	2	»
Pas de cautérisation.....	6	»	25	»	5	»
Morsures aux mem- { simples.....	»	1	»	10	»	5
bres et au tronc { multiples....	»	1	»	12	»	10
Cautérisations efficaces.....	»	»	1	»	2	»
— inefficaces.....	1	»	6	»	5	»
Pas de cautérisation.....	1	»	15	»	8	»
Habits déchirés.....	2	»	19	»	14	»
Morsures à nu.....	»	»	3	»	1	»
Morsures multiples en divers points du corps.....	»	3	»	2	»	2
Cautérisations efficaces.....	»	»	»	»	»	»
— inefficaces.....	»	»	2	»	»	»
Pas de cautérisation.....	3	»	»	»	2	»
Habits déchirés.....	2	»	»	»	1	»
Morsures à nu.....	3	»	2	»	2	»
Totaux. { Français et Algériens..	14	14	60	68	24	25
{ Etrangers.....	..	..	8	..	1	..
	A		B		C	
TOTAL GÉNÉRAL..... 107						

1. La colonne A comprend les personnes mordues par des animaux dont la rage est reconnue expérimentalement; La colonne B celles mordues par des animaux reconnus enragés à l'examen vétérinaire; La colonne C les personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Les animaux mordeurs ont été :

Chiens, 101 fois; chats, 6 fois.

Aucune nouvelle de décès n'est parvenue à l'Institut Pasteur.

TABLE DES MATIÈRES.

Sur la destruction des lapins en Australie et dans la Nouvelle-Zélande, par M. PASTEUR.	1
Nouvelles recherches sur la rage, par M. BARDACH.	9
Notes de laboratoire sur la présence du virus rabique dans les nerfs, par M. ROUX.	18
De la culture sur pomme de terre, par M. ROUX.	28
Note sur la réaction chimique des bacilles du choléra, par M. BUJWID	30
Sur l'absorption par inhalation des germes morbides, <i>revue critique</i>	32
Sur la résistance des bacilles tuberculeux, par M. MAX VOELSCH.	38
Recherches sur le rouget des porcs et son inoculation, par M. KITT.	40
Les microcoques du <i>coryza contagiosa</i> des chevaux, par M. J.	42
POELS	42
Sur la connaissance du rouge du choléra, par M. J. JADASSOHN.	44
Quelques-unes des propriétés du virus rabique, par M. A. CELLI.	46
Statistique de l'Institut Pasteur (décembre 1887).	47
Immunité contre le charbon symptomatique conférée par des substances solubles, par M. ROUX.	49
Immunité contre le virus de la fièvre typhoïde conférée par des substances solubles, par MM. CHANTEMESSE et WIDAL.	54
Action de quelques antiseptiques et de la chaleur sur le bacille de la tuberculose, par M. YERSIN	60
Sur le mécanisme de l'immunité, par M. CHAUVEAU.	66
Variations de forme chez les bactéries, par M. WASSERZUG.	75
Carcinome et sarcome, <i>revue critique</i>	84
Sur la culture des bacilles de la lèpre, par M. BORDONI-UFFRE-DUZZI.	89
Transmission de la rage de la mère au fœtus, par M. G. ZAGARI	92
Nouvelle méthode pour prévenir la rage avant l'infection, par M. HOGYES.	94
Sur la vaccination antirabique de l'homme, par M. FERRAN	97

Persistence de la virulence rabique dans les cadavres enfouis, par M. GALTIER	99
Sur un nouveau bacille lumineux, par M. B. FISCHER.	99
Le <i>micrococcus ochroleucus</i> , nouvelle bactérie chromogène, par. . M. PROVE	101
Sur le développement des bactéries entre 50° et 70° par M. GLOBIG. .	102
Culture des bactéries sur des milieux colorés, par M. NOEGGERATH. .	105
Sur le sublimé corrosif dans les liquides albumineux, par M. BEHRING	106
Le tribromophénol comme antiseptique, par M. GRIMM	108
L'acide oxynaphthoïque, par M. LUBBERT	109
Statistique de l'Institut Pasteur (janvier 1888).	111
Lettre de M. Pasteur à M. Duclaux.	117
Sur la transmission intraplacentaire des microorganismes, par M. E. MALVOZ	121
Le virus rabique des chiens de rue dans ses passages de lapin à lapin, par M. HOGYES.	133
Variations durables de la forme et de la fonction chez les bactéries, par M. WASOERZUG.	153
Rapport sur une épidémie de rage parmi les daims du parc . de Richmond pendant les années 1886-1887, par MM. COPE et HORSLEY.	158
Sur l'atténuation du bacille charbonneux dans le corps de la . grenouille, par LUBARSCH	160
Statistique de l'Institut Pasteur (février 1888).	163
<i>Pasteuria ramosa</i> , un représentant des bactéries à division longitudinale, par M. E. METCHNIKOFF	165
Sur un procédé perfectionné d'analyse bactériologique de l'air, par M. STRAUS et WURTZ.	171
Sur l'absence de microbes dans l'air expiré, par M. STRAUS.	181
Contribution à l'étude sémiologique et pathogénique de la rage, par M. FERRÉ.	187
De l'antagonisme des bactéries et de l'immunité qu'il con- fère aux milieux de culture, par M. DE FREUDENREICH.	200
Recherches morphologiques et physiologiques sur un hyphomycète, par M. / WASSERZUG.	207
Sur les antagonismes entre les bactéries, par M. GARRÉ	218
Gangrène septique, suraiguë après une lésion sous-cutanée, par M. SEYDEL	220

TABLE DES MATIÈRES.

681

Les microorganismes d'une inflammation enzootique du foie chez les porcelets, par M. NONIEWITSCH.	222
Un cas de carcinome du sein (récidive), traité par une inoculation d'erysipèle, par M. AXEL HOLST.	223
Des propriétés antiseptiques du naphthol α , par M. MAXIMOVITCH.	225
Statistique de l'Institut Pasteur (mars 1888).	226
Sur la destruction des microbes dans les organismes fébricitants, par M. GAMALEIA	229
Étude sur le développement du tubercule expérimental, par M. YERSIN.	245
Influence des vapeurs d'acide fluorhydrique sur les bacilles tuberculeux, par MM. GRANCHER et CHAUTARD.	267
Étude sur les formes furieuse et paralytique de la rage chez le lapin, par M. HELMAN.	274
De l'absence des germes vivants dans les conserves, par M. FERNBACH.	279
Sur la preuve expérimentale de l'absorption des microbes infectieux par les voies respiratoires, par M. BUCHNER	281
De l'incubation de la rage, par trépanation, et d'un nouveau moyen de produire cette maladie chez les lapins, par M. FERRAN.	286
Sur la question de la formation des spores dans le bacille de la morve, par M. BAUMGARTEN	287
Recherche du bacille typhique dans les eaux potables de Coïmbre, par MM. DA CAMARA MELLO-CABRAL et DA ROCHA.	287
Sur un bacille venu sur la pomme de terre et dont les spores offrent une résistance considérable à la vapeur d'eau surchauffée, par M. GLOBIG.	288
Traité pratique d'antisepsie, par MM. LE GENDRE, BARETTE et LEPAGE.	289
Sur la technique de coloration des bacilles de la lèpre et de la tuberculose, par M. LUBIMOFF.	289
Sur l'atténuation du microbe du charbon symptomatique par la vapeur d'eau bouillante, par M. KITZ.	290
Statistique de l'Institut Pasteur (avril 1888).	291
Note sur la maladie des bœufs de la Guadeloupe connue sous le nom de Farcin, par M. NOCARD.	293
Culture des bacilles de la tuberculose sur pomme de terre, par M. PAWLOWSKY.	303
Sur l'oxydation du glucose par les microbes, par M. BOUTROUX.	309

Sur la transmission par hérédité des maladies infectieuses, par M. WOLFF	317
Sur les bactéries ferrugineuses, par M. WINOGRADSKY	321
Sur la destruction des bactéries dans l'organisme, par M. BANTI	324
Sur la concurrence des microbes de la fièvre typhoïde et du charbon, par M. PAVONE	330
Sur la culture des microbes anaérobies, par M. C. FRANKEL	333
Bactérie du furet, par MM. EBERTH et SCHIMMELBUSCH	337
Statistique de l'Institut Pasteur (mai 1888).	338
Expériences sur la vaccination des ruminants contre la rage par injections intra-veineuses de virus rabique, par MM. NOCARD et ROUX	341
Sur la transformation des matières azotées dans les cultures de bactériodie charbonneuse, par M. PERDRIX	354
Des procédés usités pour le dosage des bactéries atmosphériques, par M. MIQUEL	364
Sur une élévation de température dans la période d'incubation de la rage, par M. BABES	374
Des hématozoaires du paludisme, <i>revue critique</i> , par M. LAVERAN	377
Mémoire sur le choléra des porcs, par M. SALMON	387
Le charbon et sa vaccination préventive, par M. ROSSIGNOL	398
Statistique de l'Institut Pasteur (juin 1888).	403
Sur l'immunité contre le charbon, conférée par des substances solubles, par MM. ROUX et CHAMBERLAND	405
Recherches physiologiques sur l'utérus après la parturition physiologique, par MM. I. STRAUS et SANCHEZ-TOLEDO	426
Sur l'étiologie de la pneumonie fibrineuse chez l'homme, par M. GAMALEIA	440
Recherches sur la formation du gras de cadavre, par M. ERWIN ! VOIT.	460
Sur l'immunité des chiens contre la rage, par M. PROTOPOPOFF	462
L'albumine des œufs de vanneau comme milieu de culture, par M. DAL POZZO	463
Sur l'emploi des œufs comme milieu de culture, par M. HUEPPE	463
Nouvelle méthode pour la culture des organismes anaérobies, par M. BUCHNER	463
Statistique de l'Institut Pasteur (juillet 1888).	465

TABLE DES MATIÈRES.

683

Recherches expérimentales sur la suppuration, par M. DE CHRISTMAS.	469
Notes de laboratoire sur l'immunité conférée aux chiens contre la rage, par injections intra-veineuses, par M. ROUX.	479
<i>Vibrio Metschnikovi</i> et ses rapports avec le microbe du choléra asiatique, par M. GAMALEIA.	482
Sur la recherche des alcools de degré supérieur, par M. DUCLAUX.	489
Sur les théories de l'immunité, <i>revue critique</i>	494
Sur le rôle phagocytaire des cellules géantes du tubercule, par M. METCHNIKOFF.	505
Sur l'étiologie du choléra des poules, par M. GAMALEIA.	510
Le <i>Cumberland disease</i> des moutons, par MM. LOIR, GERMOND et HINDS.	511
Recherches sur la glisero-bactérie, par MM. MALERBA et SANNA-SALARIS.	512
Actions chimiques produites, par le <i>Bacterium aceti</i> , par M. BROWN.	513
Statistique de l'Institut Pasteur (août 1888).	515
Étude sur la vaccination charbonneuse, par M. GAMALEIA.	517
<i>Vibrio Metschnikovi</i> , son mode naturel d'infection, par M. GAMALEIA.	552
Recherches sur le polymorphisme du <i>Cladosporium herbarum</i> , par M. LAURENT.	558
De l'absence des microbes dans les tissus végétaux, par M. FERNBACH.	567
De l'action physiologique et toxique des produits de culture du streptococcus de l'érysipèle, par MM. MANFREDI et TRAVERSA.	571
Expériences sur la rage, par M. FINKELSTEIN.	576
Sur les prétendues spores du bacille typhique, par M. BUCHNER.	577
Recherches sur l'action de la fumée de tabac sur les microbes en général, et surtout sur ceux qui sont pathogènes, par M. TASSINARI.	579
Statistique de l'Institut Pasteur (septembre 1888).	579
Recherches sur le polymorphisme du <i>Cladosporium herbarum</i> , par M. LAURENT.	582
Réponse à la critique de M. Weigert au sujet des cellules géantes de la tuberculose, par M. METCHNIKOFF.	604

Lettre de M. Metchnikoff à M. Duclaux.	610
Sur les diastases digestives; sucrase, <i>revue critique</i>	613
Les bactéries parasitaires des céréales, par M. BERNHEIM.	621
Sur la richesse de la neige en bactéries, par M. IANOWSKY	625
Une bactérie de glacier, par M. SCHMELCK	626
Le sucre de raisin comme cause de la virulence par le <i>Staphylococcus aureus</i> , par M. BUJWID	626
Statistique de l'Institut Pasteur (octobre 1888).	627
Contribution à l'étude de la diphthérie, par MM. ROUX et YERSIN.	629
De la recherche des microorganismes dans les épanchements pleuraux, par MM. GILBERT et LION.	662
De l'absence des microbes dans les tissus végétaux, par M. di VESTEA.	670
Action de l'acide carbonique sur la vitalité des microorganismes, par M. FRAENKEL	672
Sur les bacilles tuberculeux en dedans et en dehors de l'organisme, par M. CORNET	673
Statistique de l'Institut Pasteur (novembre 1888).	678

FIN DE LA TABLE DES MATIÈRES.

BIBLIOTHÈQUE NATURELLE
 LABORATOIRE
 L'ÉCOLE NATIONALE D'AGRICULTURE
 1888

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

MÉMOIRES ORIGINAUX.

BABES	Incubation de la rage.	374
BARDACH	Nouvelles recherches sur la rage	9
BOUTROUX	Oxydation du glucose par les microbes	309
BUJWID	Réaction chimique des bacilles du choléra	30
CHAMBERLAND	V. ROUX.	405
CHANTEMESSE et WIDAL.	Immunité contre la fièvre typhoïde.	54
CHAUTARD	V. GRANCHER	267
CHAUVEAU	Sur le mécanisme de l'immunité.	66
CHRISTMAS (DE)	Recherches sur la suppuration.	469
DUCLAUX	Recherche des alcools de degré supérieur.	489
FERNBACH	Absence de germes vivants dans les conserves.	279
—	Absence des microbes dans les végétaux	567
FERRÉ	Séméiologie et pathogénie de la rage.	187
FREUDENREICH (DE)	Antagonisme des bactéries et immunité.	200
GAMALEIA	Destruction des microbes pendant la fièvre.	229
—	Étiologie de la pneumonie fibrineuse	440
—	<i>Vibrio metchnikovi</i>	482
—	Mode d'infection par le <i>vibrio metchnikovi</i>	552
—	Vaccination charbonneuse	517
GILBERT et LION	Étude des épanchements pleuraux	662
GRANCHER et CHAUTARD.	Action de HFl sur le bacille tuberculeux	267
HELMAN	Formes furieuse et paralytique de la rage	274
HOGYES	Virus de la rage des rues passant de lapin à lapin.	433
LAURENT	Polymorphisme du <i>Cladosporium herbarum</i>	558
—	Même sujet (suite)	582
MALVOZ	Transmission placentaire des organismes	121
METCHNIKOFF	<i>Pasteuria ramosa</i>	165
—	Réponse à M. Weigert	604
—	Lettre à M. Duclaux	610
MIQUEL	Dosage des bactéries atmosphériques	364
NOCARD	Maladie des bœufs de la Guadeloupe.	293
NOCARD et ROUX	Vaccination des ruminants contre la rage	341
PASTEUR	Destruction des lapins en Australie	1
—	Lettre à M. Duclaux.	117
PAWLOWSKY	Bacille tuberculeux cultivé sur pommes de terre.	303
ERDRIX	Action de la bactériémie sur les matières azotées.	354

ROUX	Virus rabique dans les nerfs.	18
—	Cultures sur pomme de terre	28
—	Immunité contre le charbon symptomatique	49
—	Immunité contre la rage.	479
ROUX et CHAMBERLAND.	Immunité contre le charbon	405
— et YERSIN . . .	Contribution à l'étude de la diphthérie.	629
SANCHEZ-TOLEDO . .	V. STRAUS	426
STRAUS et WURTZ. .	Analyse bactériologique de l'air.	171
STRAUS	Absence de microbes dans l'air expiré.	181
STRAUS et SANCHEZ-TOLEDO.	L'utérus après le part physiologique	426
VESTEA (Di).	Absences des microbes dans les végétaux	670
WASSERZUG	Variation de forme chez les bactéries.	75
—	Variations durables de la forme et de la fonction.	153
—	Recherches sur un hyphomycète	207
WIDAL.	Voir CHÂNTEMESSE.	54
WURTZ	Voir STRAUS.	171
YERSIN	Action de la chaleur sur le bacille tuberculeux.	60
—	Développement du tubercule expérimental.	245

REVUES ET ANALYSES.

BANTI	Destruction des bactéries dans l'organisme.	324
BAUMGARTEN	Spores dans le bacille de la morve.	287
BARETTE.	Voir LEGENDRE.	
BEHRING.	Sublimé corrosif dans les liquides albumineux.	406
BERNHEIM	Bactéries parasitaires des céréales.	621
BORDONI-UFFREDUZZI.	Culture des bactéries de la lèpre.	89
BUCHNER.	Absorption des microbes par les poumons.	281
—	Culture des organismes anaérobies.	463
—	Spores du bacille typhique.	577
BUJWID	Virulence du <i>Staphylococcus aureus</i>	626
BROWN	Actions chimiques du <i>Bacterium aceti</i>	513
CAMARA MELLO-CABRAL et DA ROCHA.	Bacille typhique dans les eaux de Coïmbre.	287
CELLI	Quelques propriétés du virus rabique	46
COPE et HORSLEY . .	Épidémie de rage sur les daims.	158
CORNET	Recherches sur le bacille tuberculeux	675
DAL POZZO	Cultures dans les œufs de vanneau.	463
DA ROCHA.	Voir CAMARA MELLO-CABRAL.	287
EBERTH et SCHIMMELBUSCH.	Bactérie du furet.	337
FERRAN	Vaccination antirabique de l'homme	97
—	Inoculation de la rage aux lapins	286
FINKELSTEIN.	Expériences sur la rage.	576
FISCHER	Nouveau bacille lumineux	99
FRAENKEL.	Culture des anaérobies	333
—	Action du CO ² sur les microbes.	672
GALTIER.	Persistance de la virulence rabique	99
GAMALEIA	Étiologie du choléra des poules.	540

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS. 687

GARRÉ.	Antagonisme entre les bactéries	218
GERMOND	Voir LOIR.	
GLOBIG	Bactéries se développant entre 50° et 70°.	102
—	Bacille très résistant à la chaleur	288
GRIMM.	Tribromophénol comme antiseptique	108
HOGYES	Prévention de la rage	94
HOLST.	Cancer récidivé traité par une inoculation d'érysipèle	223
HORSLEY.	Voir COPE.	158
HUEPPE	Emploi des œufs comme milieu de culture	463
JADASSOHN.	Sur le rouge de choléra	44
JANOWSI.	Richesse de la neige en bactéries	625
KITT.	Rouget des porcs	40
—	Atténuation du microbe du charbon sympto- matique.	290
LEGENDRE, BARETTE et LEPAGE. Traité pratique d'antisepsie		289
LEPAGE	Voir LEGENDRE.	289
LOIR, GERMOND et HINDS. Le <i>Cumberland disease</i> des moutons		511
LUBBARSCH.	Atténuation de la bactériémie dans la grenouille.	160
LUBBERT.	L'acide oxynaphtoïque.	109
LUBIMOFF	Coloration des bacilles de la lèpre et de la tuber- culose.	289
MALERBA	Recherches sur la gliscrobactérie	512
MANFREDI	Produits de culture du microbe de l'érysipèle.	571
MAXIMOWITCH	Propriétés du naphthol.	225
METCHNIKOFF	Rôle phagocytaire des cellules géantes du tuber- cule.	505
NOEGGERATH.	Cultures sur milieux colorés	105
NEWITSCH.	Microbes d'une inflammation du foie chez les porcelets	222
PAVONE	Concurrence vitale entre les bacilles	330
POELS	Microcoques du <i>coryza contagiosa</i>	42
PROTOPOPOFF	Immunité des chiens contre la rage	462
PROVE.	Micrococcus ochroleucus.	101
ROSSIGNOL.	Le charbon et la vaccination préventive	398
SALMON.	Mémoire sur le choléra-Hog	387
SANNA SALARIS	V. MALERBA.	512
SCHMELCK.	Une bactérie de glacier.	626
SEYDEL	Gangrène septique après lésion sous-cutanée	220
TASSINARI.	Action de la fumée de tabac sur les microbes	579
TRAVERSA.	V. MANFREDI.	571
VOELSCH.	Résistance des bacilles tuberculeux	38
VOIT.	Formation du gras de cadavre.	460
WINOGRADSKY.	Sur les bactéries ferrugineuses.	321
WOLF.	Transmission héréditaire des maladies infec- tueuses.	317
ZAGARI	Transmission de la rage de la mère au fœtus	92

REVUES CRITIQUES.

Sur l'absorption par inhalation des germes morbides	32
Carcinome et sarcome	84
Des hématozoaires du paludisme	377
Sur les théories de l'immunité.	494
Sur les diastases digestives	613

STATISTIQUES DE L'INSTITUT PASTEUR.

Décembre 1887	47
Janvier 1888	111
Février —	163
Mars —	226
Avril —	291
Mai —	338
Juin —	403
Juillet —	466
Août —	515
Septembre —	579
Octobre —	627
Novembre —	678

PLANCHES HORS TEXTE.

Planche I. . . <i>Pasteuria ramosa</i> . Mémoire de M. METCHNIKOFF	165
Planche II, III, IV, V et VI. Développement du tubercule expérimental. Mémoire de M. YERSIN.	245
Planche VII. Bœuf de la Guadeloupe et cultures du microbe du farcin.	
Planche VIII. Aspect macroscopique des cultures. Mémoire de M. NOCARD	293
Planche IX. . Micrococcus oblongus. Mémoire de M. BOUTROUX.	309
Planche X. . Parasites du sang. Mémoire de M. LAVERAN	377

FIN DE LA TABLE ALPHABÉTIQUE.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.